

DE BEHANDELING VAN SLOKDARMKANKER

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE

AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM

OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS

PROF. DR J. SPERNA WEILAND

EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.

DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP

VRIJDAG 11 JUNI 1982 DES NAMIDDAGS

TE 3.45 UUR

DOOR

CORNELIUS MARIUS DIJKHUIS

GEBOREN TE NIEUW-BUINEN

PROMOTOREN: PROF DR H. VAN HOUTEN
PROF DR D.L. WESTBROEK
CO-REFERENT: PROF DR P.C. DE JONG

aan Hendrik Jan Dijkhuis, 1909-1972.

INHOUD

Hoofdstuk 1	INLEIDING EN VRAAGSTELLING	9
	Literatuurstudie	
Hoofdstuk 2	OESOPHAGUSCARCINOOM; algemene gegevens	13
2.1.	Epidemiologie	13
2.2.	Geslacht en leeftijd van de patient	14
2.3.	Predisponerende factoren	14
2.4.	Symptomatologie	16
2.5.	Histologie en localisatie van de tumor	17
2.6.	Diagnostiek	18
2.7.	Factoren van invloed op de prognose	21
2.8.	Therapie	22
Hoofdstuk 3	RADIOTHERAPIE	23
3.1.	Technieken	23
3.2.	Bestralingsdosis	24
3.3.	Complicaties	24
3.4.	Histologie en radiotherapie	25
3.5.	Resultaten	25
3.6.	Palliatieve radiotherapie	26
Hoofdstuk 4	CHIRURGISCHE THERAPIE	27
4.1.	Historische ontwikkeling	27
4.2.	Reconstructiemethoden	28
4.3.	Colon versus maag	29
4.4.	Grootte van de resectie	30
4.5.	Operatieve benadering	31
4.6.	Pylorusplastiek	33
4.7.	Complicaties en mortaliteit	33
4.8.	Resultaten	34
4.9.	Palliatieve chirurgie	35
Hoofdstuk 5	COMBINATIE VAN RADIOTHERAPIE EN CHIRURGISCHE THERAPIE	37
5.1.	Historische ontwikkeling	37
5.2.	Achtergronden van combinatietherapie	37
5.3.	Volgorde van combinatietherapie	39
5.4.	Nadelen van combinatietherapie	41
5.5.	Dosis van preoperatieve radiotherapie	41
5.6.	Pauzeperiode	42
5.7.	Resultaten van combinatietherapie	42

Hoofdstuk 6	ANDERE VORMEN VAN THERAPIE	45
6.1.	Chemotherapie	45
6.2.	Endotubage	46
	Eigen onderzoek	
Hoofdstuk 7	ONDERZOCHT MATERIAAL EN TOEGEPASTE METHODEN	47
7.1.	Algemene gegevens	47
7.2.	Tumorgegevens en diagnostiek	48
7.3.	Radiotherapie	51
7.4.	Chirurgische behandeling	52
7.5.	Naonderzoek en overleving	54
7.6.	Statistische bewerking	55
Hoofdstuk 8	RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK	56
8.1.	Algemene gegevens	56
8.2.	Tumorgegevens en diagnostiek	57
8.3.	Radiotherapie	63
8.4.	Operatie - geen resectie	64
8.5.	Operatie - wel resectie	69
8.6.	Overlevingsgegevens	81
Hoofdstuk 9	DISCUSSIE	92
9.1.	Algemene gegevens	92
9.2.	Tumorgegevens en diagnostiek	93
9.3.	Radiotherapie	96
9.4.	Chirurgische behandeling	96
9.5.	Behandelingsresultaten	101
Hoofdstuk 10	CONCLUSIES EN SUGGESTIES	104
Hoofdstuk 11	SAMENVATTING	108
Hoofdstuk 12	SUMMARY	113
	LITERATUURLIJST	115
	Verantwoording	128
	Curriculum vitae	130

Hoofdstuk 1

INLEIDING EN VRAAGSTELLING

De mogelijkheden om patienten met een oesophaguscarcinoom te genezen waren tot enige decennia geleden zeer gering. De behandeling was voornamelijk gericht op palliatie van slikklachten waarmee de aandoening meestal gepaard gaat. Hiermee werden al ver voor de tweede wereldoorlog indrukwekkende resultaten geboekt. Weliswaar kon incidenteel een patient worden genezen maar in het algemeen waren de resultaten op lange termijn zeer pover en de literatuur uit die periode kenmerkt zich dan ook door een zeker defaitisme ten aanzien van de genezingskansen van deze patienten.

Vanaf de jaren '50 zijn de therapeutische mogelijkheden echter toegenomen, waardoor curatie in plaats van palliatie vaker het streven van de therapie werd. Toch zijn de behandelingsresultaten nog steeds teleurstellend en worden overlevingspercentages van 20% of meer zelden beschreven en dat slechts bij geselecteerde groepen patienten.

De meest toegepaste behandelingsmethoden voor patienten met een oesophaguscarcinoom zijn radiotherapie, chirurgische therapie en de combinatie hiervan. Deze methoden zijn thans op ruime schaal toegepast en bij beschouwing van de literatuur valt niet alleen de geringe effectiviteit ervan op, maar ook de grote verscheidenheid in resultaten bij alle drie vormen van therapie. Het is dan ook onduidelijk welke therapie de beste kans op genezing biedt. Een vergelijking aan de hand van de literatuur is nagenoeg onmogelijk door de selectie van de patienten waarop de resultaten betrekking hebben. Factoren als de operabiliteit van een patient of de histologie en de localisatie van de tumor bepalen vaak het therapeutisch beleid en beïnvloeden daarmee de eindresultaten.

Zo zullen patienten bij wie een chirurgische resectie te riskant is nog wel in aanmerking kunnen komen voor radiotherapie. De resultaten van laatstgenoemde therapie worden hierdoor ongunstig beïnvloed. Anderzijds worden patienten met tumoren in de cervicale slokdarm vaker behandeld met radiotherapie dan met chirurgische therapie. Aangezien deze tumoren vaker bij (jongere)

vrouwen voorkomen die om andere redenen een betere prognose hebben, zal dit de behandelingsresultaten van radiotherapie weer gunstig beïnvloeden. De betrekkelijk goede resultaten met radiotherapie van Pearson (1981) zijn gedeeltelijk te danken aan een dergelijke selectie: wanneer uit zijn serie de patiënten met een tumor in de cervicale oesophagus buiten beschouwing worden gelaten zijn de overlevingspercentages na radiotherapie nagenoeg dezelfde als die na chirurgische therapie.

De resultaten van een bepaalde therapie worden ook beïnvloed door selectie naar de histologie van de tumor: adenocarcinomen hebben een ongunstiger prognose dan plaveiselcelcarcinomen of ongedifferentieerde carcinomen. De meeste radiotherapeuten laten de behandeling van patiënten met een adenocarcinoom over aan de chirurg, waardoor diens resultaten ongunstig beïnvloed worden. Selectie vindt ook plaats naar doel en duur van een therapie: auteurs die ook palliatief behandelde patiënten in hun onderzoek betrekken, hebben slechtere resultaten dan zij die uitsluitend curatief behandelde patiënten beschrijven. De chirurg heeft hierbij meer mogelijkheden de groep curabele patiënten te begrenzen omdat hij peroperatief (kleine) metastasen kan aantonen die voor de radiotherapeut verborgen blijven.

Wanneer behandelingsresultaten slechts betrekking hebben op de patiënten die een voorgenomen therapie hebben voltooid, zal de duur van de therapie deze resultaten ook beïnvloeden. Bij de combinatie van radiotherapie en chirurgie kan namelijk het tijdsinterval tussen aanvang en voltooiing van de therapie enige maanden bedragen. Alle patiënten die om enigerlei reden niet aan de laatste fase van de therapie toekomen kunnen de resultaten van deze therapie niet meer ongunstig beïnvloeden. De resultaten van Nakayama (1967, 1974) zijn sterk beïnvloed door een dergelijke ultraselectie: zijn protocol behelst een proeflaparotomie, gevolgd door bestraling en resectie van de tumor, waarna zes maanden later een oesophago-gastrostomie wordt verricht. Zijn veel geciteerde vijf-jaars overleving van 37.5% is gebaseerd op patiënten die deze behandeling voltooiden en betreft dan ook drie overlevenden van acht patiënten.

Tot het eind van de jaren '60 werden patiënten met een oesophaguscarcinoom uit de Rotterdamse regio voornamelijk verwezen naar het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut voor radiotherapie. Vanaf 1967 nam het aantal pa-

tienten toe dat naar het A.Z.R.-Dijkzigt werd verwezen voor chirurgische therapie. De komst van chirurgen met ervaring en interesse in slokdarmchirurgie heeft hierbij ongetwijfeld een rol gespeeld. In de daarop volgende periode groeide het overleg tussen specialisten van beide ziekenhuizen die betrokken waren bij de diagnostiek en behandeling van slokdarmkanker. Dit resulteerde in een Rotterdamse werkgroep oesophagustumoren, waarin radiotherapeuten, chirurgen, K.N.O.-artsen, gastro-enterologen, algemeen internisten en oncologen uit R.R.T.I. en A.Z.R.-Dijkzigt zitting hebben. In deze groep worden beleidslijnen vastgesteld voor diagnostiek en therapie en worden te behandelen en behandelde patienten geëvalueerd. In de periode 1978 - 1982 werden ruim 300 nieuwe patienten besproken.

Op grond van gegevens uit de literatuur werd in 1970 door de werkgroep besloten tot een combinatie van radiotherapie, gevolgd door resectie. Aanvankelijk kwamen alleen patienten met een plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm hiervoor in aanmerking, later ook patienten met andere oesophaguscarcinomen.

Vanaf 1967 werd derhalve de chirurgische therapie een essentieel onderdeel van de behandeling van het oesophaguscarcinoom. Nadat gedurende een aantal jaren deze therapie was toegepast ontstond de wens om de resultaten ervan te analyseren. Van 265 patienten die tussen 1967 en 1978 in het A.Z.R.-Dijkzigt een operatie ondergingen wegens een carcinoom van de thoracale slokdarm of het gastro-oesophageale overgangsgebied, werden de gegevens geanalyseerd. De resultaten van het onderzoek zijn beïnvloed door selectie naar operabiliteit, omdat uitsluitend de gegevens zijn gebruikt van patienten die een operatie ondergingen.

De opzet van het onderzoek was:

- om de toegepaste chirurgische technieken en de ermee gepaard gaande complicaties te analyseren
- om de behandelingsresultaten op langere termijn te bepalen en te beoordelen
- om de mogelijkheden tot verbetering van de gevolgde werkwijze vast te stellen
- en tenslotte om tot suggesties te komen ten aanzien van een toekomstig beleid.

Het eerste deel van het proefschrift betreft een literatuurstudie over het oesophaguscarcinoom, met name over de behandelingsmogelijkheden ervan.

Het tweede deel behelst het eigen onderzoek.

LITERATUURSTUDIE

Hoofdstuk 2

OESOPHAGUSCARCINOOM; algemene gegevens

2.1. Epidemiologie

Slokdarmkanker komt in Nederland niet opvallend vaak voor. Van 32 verschillende kwaadaardige tumoren neemt het bij mannen de negende en bij vrouwen de veertiende plaats in. Van de tumoren van de tractus digestivus neemt het bij mannen en vrouwen de vierde plaats in, na maag-, colon- en rectumcarcinoom resp. na colon-, maag- en rectumcarcinoom. Regionale verschillen zijn in Nederland niet bekend (CBS 1980).

Mondiaaal gezien blijkt er een enorme spreiding te bestaan in de mate van voorkomen. Van de Westeuropese landen is het sterftecijfer (voor mannen) in Frankrijk het hoogst, nl. 14 per 100.000 inwoners. Dit hoge cijfer is een gevolg van het feit dat in enkele gebieden, nl. Normandië en Bretagne, een extreem hoog sterftecijfer wordt gevonden, nl. 40 per 100.000 inwoners (Lambert en Audigier 1974). Andere gebieden met een dergelijk opvallend hoog sterftecijfer worden gevonden in Zuid-Rusland, Noord-Iran, Zuid-Afrika en Noord-China, terwijl in gebieden op betrekkelijk korte afstand ervan het oesophaguscarcinoom niet in opvallende mate blijkt voor te komen (Doll 1978). Uit enkele Noordchinese provincies wordt één der hoogste sterftecijfers aan slokdarmkanker ter wereld gerapporteerd, nl. 140 per 100.000 inwoners maar in provincies op slechts enkele honderden kilometers afstand hiervan bleek het oesophaguscarcinoom honderd keer minder vaak voor te komen (Coordinating group for research on etiology of esophageal cancer in North China, 1975).

Begrijpelijkwijls zijn juist in deze gebieden studies verricht naar mogelijke etiologische factoren van slokdarmkanker. Hierbij konden de mate van alcohol- en tabaksgebruik, dan wel de mate van regenval als factor worden aangewezen (Mahboubi e.a. 1973, Audigier e.a. 1975). Yang (1980) publiceerde de resultaten van bovengenoemde Chinese groep onderzoekers en daaruit blijkt dat hoge concentraties nitrosaminen in de voeding - en factoren die

hierop direct of indirect van invloed zijn - waarschijnlijk een belangrijke factor zijn in het ontstaan van het oesophaguscarcinoom.

2.2. Geslacht en leeftijd van de patiënten

In het algemeen komt het oesophaguscarcinoom meer voor bij mannen dan bij vrouwen maar ook hierin zijn duidelijke regionale verschillen geconstateerd, zulks in tegenstelling tot bij de meeste solide tumoren (Doll 1978). Zo bleek de man - vrouw ratio in Schotland en Finland 1 : 1; in Noord-China 1.6 : 1; in Frankrijk 13 : 1 en in Zuid-Afrika 30 : 1 (Siewert e.a. 1977). In Nederland is deze verhouding ongeveer 2 : 1 (CBS 1980).

Uit alle publikaties blijkt dat de aandoening het meest voorkomt op hoge leeftijd en dat de meeste patienten met een slokdarmcarcinoom in hun zesde decennium zijn.

2.3. Predisponerende factoren

Stagnatie van voedsel in de slokdarm zou op den lange duur aanleiding geven tot het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom (Kiviranta 1952). De bekendste oorzaken van een langdurige voedselstagnatie zijn stricturen door loogverbranding en achalasie.

Kiviranta (1952) analyseerde de gegevens van 381 patienten die een loogverbranding van de slokdarm hadden doorgemaakt en vond dat bij negen van hen (2.4%) hierin een carcinoom was ontstaan. Anderzijds vonden Appelqvist en Salmo (1980) bij 2414 patienten met een slokdarmcarcinoom een voorafgaande loogverbranding bij 63 van hen (2.6%) en vonden Hopkins en Postlethwait (1981) een voorafgaande loogverbranding bij 12 van 846 patienten met een slokdarmcarcinoom (1.4%).

Het tijdsinterval tussen de loogverbranding en het diagnostiseren van het carcinoom bleek in deze publicaties gemiddeld 43, 41 en 45.8 jaar te zijn.

Het betrof altijd een plaveiselcelcarcinoom, waarvan de meeste in het middelste deel van de thoracale oesophagus werden gevonden.

Patienten met een achalasie zouden tien keer zoveel kans hebben om slokdarmkanker te krijgen als patienten zonder achalasie (Siewert en Peiper 1976). Volgens Nelson (1974) zou bij 1 - 7% van de patienten met een achalasie een oesophaguscarcinoom nog tijdens het leven worden gediagnostiseerd. Hankins en McLaughlin (1975) vermeldde dat bij postmortaal onderzoek van patienten met een achalasie in ruim 20% van de gevallen een carcinoom werd gevonden.

Het tijdsinterval tussen het begin van de slikklachten ten gevolge van achalasie en het diagnostiseren van het oesophaguscarcinoom bleek gemiddeld 28 jaar te zijn. Het betrof altijd een plaveiselcelcarcinoom dat op alle niveaus in de slokdarm werd aangetroffen (Wychulis e.a. 1971, Hankins en McLaughlin 1975).

IJzergebreksdysphagie (Plummer-Vinson syndroom) zou een verhoogde kans op het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom in de cervicale oesophagus geven. De klinische betekenis hiervan is echter gering aangezien dit syndroom thans weinig meer voorkomt (Goldstein 1974, Siewert e.a. 1977).

Een relatie tussen een hernia hiatus oesophagei (h.h.o.) en het adenocarcinoom van de distale slokdarm is niet waarschijnlijk, getuige de bevinding van Michel e.a. (1967): op 34.000 patienten met een h.h.o. vonden zij slechts bij 0.2% een dergelijk carcinoom. Door sommige auteurs wordt een hernia hiatus oesophagei nog wel als een predisponerende factor voor het ontstaan van een adenocarcinoma oesophagei beschouwd (Hankins e.a. 1975, Webb en Busuttil 1978). Door deze auteurs wordt echter geen duidelijk onderscheid gemaakt tussen een hiatus hernia, gastro-oesophageale reflux en reflux oesophagitis. Bij patienten met een reflux oesophagitis wordt namelijk wel vaker een adenocarcinoom van de slokdarm beschreven, dat meestal in een Barrett-oesophagus is ontstaan.

Onder een Barrett-oesophagus wordt een aandoening verstaan waarbij het normale plaveiselcelepitheel van de - meestal distale - slokdarm is vervangen door cilindrisch (maag-) slijmvlies. In de Engelstalige literatuur wordt dit ook wel een "Columnar Lined Lower Esophagus" (CLLE) genoemd. De thans gangbare opvatting is dat het een verkregen aandoening betreft waarbij peptische ulcera, veroorzaakt door gastro-oesophageale reflux, gereëpithelialiseerd zouden worden met cilindrisch epitheel (Naef e.a. 1975). Deze ontstaanswijze suggereert een reflux oesophagitis, welke inderdaad door Naef e.a. (1975) en Haggitt e.a. (1978) is beschreven. Andere auteurs (Poleynard e.a. 1977, Radigan e.a. 1977) vonden bij patiënten met een Barrett-oesophagus weliswaar een gastro-oesophageale reflux maar de klachten van de door hen beschreven patiënten bleken veel milder te zijn dan bij een ulcererende oesophagitis zou mogen worden verwacht. Deze bevindingen wekken de indruk dat een Barrett-oesophagus mogelijk een bijzondere reactie is op gastro-oesophageale reflux.

Van patiënten met een Barrett-oesophagus werd bij 2.4% (Hawe e.a. 1973) tot 8.5% (Naef e.a. 1975) hierin een adenocarcinoom gevonden en bleek bij patiënten met een adenocarcinoom van de slokdarm dat in 10% (Hankins e.a. 1975) tot 86% (Haggitt e.a. 1978) van de gevallen de tumor in een Barrett-oesophagus was ontstaan.

Op grond van deze bevindingen wordt de Barrett-oesophagus thans als een premaligne aandoening beschouwd (Hawe e.a. 1973, Hankins e.a. 1975, Naef e.a. 1975, Poleynard e.a. 1977, Radigan e.a. 1977, Haggitt e.a. 1978).

2.4. Symptomatologie

Dysphagie blijkt bij 70 à 90% van de patiënten met een oesophaguscarcinoom de belangrijkste klacht te zijn. Dysphagie zou worden veroorzaakt door tumorgroei in oesophaguswand of -lumen. Het is een laat symptoom aangezien slikklachten pas zouden optreden als 2/3 van de oesophagusomtrek is aangedaan (Siewert e.a. 1977).

Andere symptomen zijn retrosternale pijn, heesheid, chronische hoest, zwellingen in de hals en de hik. Deze verschijnselen zijn alle tekenen van tumorgroei in omgevende structuren of van metastasen op afstand en duiden der-

halve op verdere uitbreiding van het proces.

De duur van de klachten, voordat de diagnose wordt gesteld, blijkt te kunnen variëren van enkele weken tot vele maanden, maar is gemiddeld 4 à 6 maanden. De patient zelf blijkt meestal verantwoordelijk voor dit interval tussen symptomen en diagnostiek. Er zou echter geen relatie bestaan tussen klachtenduur en prognose (Parker e.a. 1970, Appelqvist 1972).

2.5. Histologie en localisatie van de tumor

Het plaveiselcelcarcinoom blijkt het meest voorkomende carcinoom van de slokdarm te zijn en is overal in de slokdarm aangetroffen. De meeste plaveiselcelcarcinomen zijn echter gelocaliseerd in het middelste distale derde deel van de oesophagus (McKeown 1971, Nelson 1974, Appelqvist 1975, Pearson 1977, Siewert e.a. 1977).

In welke mate adenocarcinomen in de slokdarm voorkomen is nog onduidelijk. Wanneer de abdominale oesophagus en het gastro-oesophageale overgangsgebied buiten beschouwing worden gelaten, blijkt het adenocarcinoom 0.75 - 6% van de maligne oesophagustumoren uit te maken (Raphael e.a. 1966, Lortat-Jacob e.a. 1968, Turnbull e.a. 1973, Nelson 1974). In het meest proximale deel van de slokdarm is het adenocarcinoom het zeldzaamst: Danoff (1978) beschreef het 21e geval uit de literatuur.

In publicaties van 122 auteurs vonden Earlam en Cunha-Melo (1980) dat van de beschreven slokdarmcarcinomen 1 - 75% een adenocarcinoom was. Deze spreiding blijkt vooral te worden veroorzaakt door verschillen in standpunt waar het de adenocarcinomen van de distale slokdarm of het gastro-oesophageale overgangsgebied betreft.

Volgens le Roux (1962) zijn alle adenocarcinomen van de oesophagus ascenderende maagcarcinomen of metastasen daarvan. MacDonald (1972) vond echter duidelijke verschillen in histologie en klinisch gedrag tussen deze tumoren en maagcarcinomen en beschouwde ze als een aparte entiteit. Webb en Busuttil (1978) vonden onderscheid tussen adenocarcinomen van de thoracale slok-

darm en die van het gastro-oesophageale overgangsgebied en waren ook van mening dat laatstgenoemde tumoren beter als een aparte groep konden worden beschouwd.

De eerder genoemde adenocarcinomen in een Barrett-oesophagus zijn echter per definitie oesophageaal van origine, zodat de frequentie van het primaire adenocarcinoom van de slokdarm waarschijnlijk hoger is dan de eerder genoemde 1 - 6%.

De zeldzame vormen van het adenocarcinoom, zoals het adenoacanthoom, het mucoepidermoidcarcinoom of het adenocystisch carcinoom, worden vaak als een aparte groep tumoren beschreven. Voor zover deze tumoren niet in een Barrett-oesophagus zijn gelocaliseerd, zijn ze meestal ontstaan uit intrinsieke slijmkliertjes van de slokdarmwand of uit eilandjes cilindrisch epitheel welke resteren uit de embryonale fase, toen de gehele slokdarm nog met een dergelijk epitheel was bekleed. Deze tumoren kunnen derhalve op elk niveau van de slokdarm worden aangetroffen (Lortat-Jacob e.a. 1968, Turnbull e.a. 1973, Nelson 1974, Danoff e.a. 1978).

Tenslotte werden zeldzame epitheliale slokdarmtumoren als het pseudosarcomateus epidermoidcarcinoom en het oatcellcarcinoom beschreven door Turnbull e.a. (1973) en Horai e.a. (1978).

2.6. Diagnostiek

2.6.1. Röntgenonderzoek

Het röntgenonderzoek is één van de belangrijkste hulpmiddelen voor het aantonen van een oesophagustumor en de plaats en uitbreiding ervan. Bariumslikfoto's geven meestal voldoende informatie en zijn weinig belastend voor de patient. Kleine tumoren kunnen hierbij echter over het hoofd worden gezien. Cineradiografie (slikfilms) kan meer informatie verschaffen over processen welke zich nog tot de wand van de slokdarm beperken en ook over

een eventuele fixatie van de slokdarm aan omgevende structuren. Differentiatie tussen dergelijke afwijkingen en motoriekstoornissen is echter niet goed mogelijk. Dit diagnosticum wordt dan ook weinig toegepast (Nelson 1974).

Akiyama e.a. (1972) legden een verband tussen resectabiliteit en de mate van infiltratieve groei van een slokdarmtumor enerzijds en röntgenologisch waar te nemen afwijkingen in de as-stand van de oesophagus anderzijds. Angulatie, torsie of deviatie van de slokdarmas werden als afwijkend beschouwd. In een retrospectief onderzoek bij 82 patienten vonden zij dat een dergelijke afwijkende as-stand vaker werd gevonden bij tumoren welke irresectabel waren gebleken of welke perioesophageale groei vertoonden. Ook Mori e.a. (1979) verrichtten een dergelijk onderzoek bij 208 patienten. De mate van infiltratie van de tumor door de slokdarmwand werd niet alleen vergeleken met de as-stand van de oesophagus maar ook met preoperatief gemaakte röntgenfoto's van de vena azygos. Ook hier werd een grote mate van overeenkomst gevonden tussen perioesophageale tumorgroei en afwijkingen op het oesophagogram of het azygogram.

De voorspellende waarde van deze onderzoeken met betrekking tot resectabiliteit of perioesophageale groei van de tumor lijkt echter gering, gezien het hoge percentage fout positieve beoordelingen: van de patienten met een afwijkende stand van de oesophagusas bleek de tumor bij 12% goed resectabel en bleek de groei bij 26% beperkt tot de oesophaguswand. Van de patienten met een afwijkend azygogram bleek bij 42% dat de tumorgroei beperkt bleef tot de oesophaguswand.

2.6.2. Endoscopie

Het endoscopisch onderzoek van de slokdarm met de flexibele fiber-endoscoop heeft thans de voorkeur boven die met de starre buis. Met de fiber-endoscoop kan vaker de tumor worden gepasseerd, waardoor betere informatie kan worden verkregen over tumorlengte en mogelijke andere pathologie in maag of duodenum (Nelson 1974).

Bronchoscopie kan informatie geven over tumorgroei in of door de wand van de grote luchtwegen. Algemeen wordt een oesophago-respiratoire fistel als

uiting van incurabiliteit van het proces beschouwd (Earlam en Cunha-Melo 1980, Pearson 1981, Ong 1981).

Cytologisch onderzoek van het carinapunctaat ter beoordeling van locale tumorgroei of lymfkliermetastasen wordt incidenteel genoemd, zonder dat de waarde hiervan wordt besproken (Ong 1971).

Indirecte laryngoscopie is geïndiceerd ter beoordeling van een eventuele uitval van de nervus recurrens door mogelijke tumorgroei of metastasen.

2.6.3. CT-scanning

Over de waarde van gecomputeriseerde tomografie (CT-scanning) bij de diagnostiek van het oesophaguscarcinoom zijn nog niet veel publicaties verschenen. Daffner e.a. (1979) onderzochten op deze wijze 30 patienten met een oesophaguscarcinoom. Zij vonden dat met CT-scanning in het algemeen goede informatie kon worden verkregen over de uitbreiding van de tumor.

Uit de eerste ervaringen met CT-scanning van de Rotterdamse werkgroep oesophagustumoren is gebleken dat infraclaviculaire lymfkliermetastasen hiermee goed aantoonbaar zijn maar de mate van locale tumordoorgroei echter minder goed (S. Swank-Bordewijk, persoonlijke mededeling).

2.6.4. Overige onderzoeken

De waarde van lymfklierbiopsieën via een mediastinoscopie werd door Berglin e.a. (1977) onderzocht bij 29 patienten. Zij vonden dat bij patienten met een positief lymfklierbiopt ook vaker metastasen elders werden aangetroffen dan bij patienten met een negatief biopt. Dit gold vooral voor patienten met een tumor in de distale oesophagus.

Tenslotte erkennen alle onderzoekers het belang van het aantonen van levermetastasen omdat dit veelal van invloed is op het therapeutisch beleid. Biochemisch onderzoek, echografie, laparoscopie, leverscintigrafie, CT-scanning of arteriografie zijn hierbij de geijkte hulpmiddelen (Foster en Lundy 1981). Een nadere bespreking van deze mogelijkheden en hun beperkingen valt echter buiten het bestek van deze literatuurstudie.

2.7. Factoren van invloed op de prognose

Vrouwen blijken in het algemeen een betere prognose te hebben dan mannen, ongeacht de leeftijd, de aard van de therapie, de plaats of histologie van de tumor (Younghusband en Aluwihare 1970, Pearson 1981).

Patienten met een adenocarcinoom blijken een slechtere prognose te hebben dan die met een plaveiselcelcarcinoom (Younghusband en Aluwihare 1970, Teitler e.a. 1975, Webb en Busuttill 1978). Dit zou een gevolg kunnen zijn van een andere groeiwijze van het adenocarcinoom ten opzichte van andere tumoren. Danoff e.a. (1978) vonden dat adenocarcinoom vooral een transmurale groei toonde, terwijl bij plaveiselcelcarcinomen een submucoze uitbreiding op de voorgrond zou staan. Adenocarcinomen zouden daardoor later passagestoornissen geven en derhalve groter zijn wanneer de diagnose wordt gesteld (Siewert e.a. 1977). Dit zou ook de reden kunnen zijn dat bij adenocarcinomen vaker lymfkliermetastasen worden gezien dan bij andere carcinomen (Miller 1962, Siewert e.a. 1977).

Positieve lymfkliermetastasen zouden gepaard gaan met een ongunstige prognose (Miller 1962, Wu en Huang 1979, Akiyama e.a. 1981). Teitler e.a. (1975) vonden daarentegen geen verschil in overleving tussen patienten met en zonder lymfkliermetastasen. Ook de bevindingen van Just-Viera en Silva (1975) en Kinoshita e.a. (1978) duiden op een dubieuze betekenis van regionale lymfkliermetastasen met betrekking tot de prognose: Just-Viera en Silva (1975) deden een retrospectief onderzoek bij 58 patienten die de behandeling van een oesophaguscarcinoom vijf jaar of langer hadden overleefd. Zij vonden dat bij 20 van hen lymfkliermetastasen in het mediastinum aantoonbaar waren ten tijde van de operatie of gedurende het naonderzoek. Ook Kinoshita en medewerkers (1978) analyseerden 58 patienten die een operatieve behandeling van een oesophaguscarcinoom tien jaar of langer hadden overleefd. Zij vonden dat bij 23 van hen lymfkliermetastasen aantoonbaar waren in het resectiepreparaat. Zij concludeerden dat het histologisch beeld van de tumor, uitgedrukt in atypi van de cellen en de weefselopbouw en de mate van infiltratie in de omgeving de meest bepalende factoren waren voor de prognose.

2.8. Therapie

De huidige behandeling van het oesophaguscarcinoom is vooral een locale therapie. Zowel radiotherapie als chirurgische resectie worden hiertoe aangewend. De combinatie van deze twee heeft zich thans een dusdanige plaats verworven dat deze als derde mogelijkheid beschouwd kan worden. In de volgende hoofdstukken zal op deze drie therapievormen nader worden ingegaan. In het laatste hoofdstuk van dit literatuuronderzoek zullen gegeneraliseerde vormen van therapie en de mogelijkheden van de endotubage van de slokdarm ter palliatie van slikklachten, in het kort worden besproken.

Hoofdstuk 3

RADIOTHERAPIE

3.1. Technieken

Bestraling van het oesophaguscarcinoom werd aanvankelijk uitgevoerd door radioactieve bronnen in de slokdarm of in het gezwel zelf te plaatsen. Vanaf de jaren '30 werd uitwendige röntgenbestraling ook mogelijk. Met deze methoden werd weliswaar incidenteel een volledige genezing bereikt maar de nadruk van de behandeling lag toch op het palliatief effect (van Leersum 1967).

De mogelijkheden van de uitwendige radiotherapie waren beperkt omdat het geven van een curatieve tumordosis gepaard ging met ernstige huidbeschadiging. Voor de diep gelegen intrathoracale en intraabdominale oesophagus gold deze beperking in nog sterkere mate dan voor de cervicale oesophagus (Lane 1976).

Een oplossing voor dit probleem werd gevonden door de bestraling via meer dan één veld te laten plaatsvinden. Hierdoor kon de totale tumordosis via een groter huidgebied worden verkregen. Op hetzelfde principe berust de bewegingsbestraling (pendel- of rotatiebestraling). Hogere doses konden nu worden toegediend maar gaven veel bijverschijnselen, terwijl het effect nog steeds voornamelijk palliatief was. Door Rider (1969) werd de betrekkelijke waarde van de tijdelijke verbetering door röntgentherapie met orthovoltage dan ook getypeerd met "making the patient die twice".

Door de ontwikkeling in de jaren '50 van straling van hogere energie, zoals Cobalt⁶⁰-gammastraling en megavoltage röntgenstraling, werden de mogelijkheden groter om dieper gelegen tumoren met hoge en curatieve doses te bestralen. Hoogenergetische röntgenstralen zouden effectiever zijn dan gammastralen van Co⁶⁰ door betere dieptepenetratie, betere bundelbegrenzing en mindere beïnvloeding door luchthoudend longweefsel (Rider 1974). Toepassing van deze stralenkwaliteit vond algemeen ingang nadat Pearson hiermee een opvallende verbetering van de overlevingsresultaten beschreef (Pearson 1966, 1969, 1970, 1971). De superioriteit van bestraling met megavoltageapparatuur

boven die met orthovoltage werd nadien ook door anderen aangetoond (Marcial 1966, Rider 1969 en in eigen land, van Beek 1980).

De plaats van neutrontherapie is nog onduidelijk: Eichhorn e.a. (1974) vonden betere resultaten na Cobaltbestraling gecombineerd met neutronenbestraling dan na alleen Cobaltbestraling; Cunha-Melo acht toepassing van neutrontherapie in de toekomst onwaarschijnlijk, maar geeft hiervoor geen argumenten (Earlam en Cunha-Melo 1980).

3.2. Bestralingsdosis

De meeste auteurs beschouwen een tumordosis van 50 Gy in fracties van 2.5 Gy tot 60 Gy in fracties van 2 Gy als curatieve dosis (Marcial e.a. 1966, Schnepfer en Schulze 1967, Becker en Fassbender 1970, Wilson e.a. 1970, Wieland en Hymmen 1977, Pearson 1977, Earlam en Cunha-Melo 1980).

Hogere tumordoses zijn echter ook beschreven: Diethelm (1979) geeft 60 à 70 Gy in fracties van 1.5 tot 2 Gy; Pierquin en medewerkers (1966) gaan tot een tumordosis van 87 Gy, waarvan echter 52 Gy in fracties van 5 x 2.5 Gy per week en 35 Gy in fracties van 3 x 4 Gy per week wordt gegeven.

3.3. Complicaties

Complicaties van radiotherapie betreffen veelal morbiditeit, zelden mortaliteit. De meest voorkomende complicaties zijn: stralenreacties van huid, longweefsel, beenmerg, bot, ruggemerg, en/of slokdarmslijmvlies. Meestal hebben deze reacties een mild verloop (Pearson 1981). Rider en Diaz Mendoza (1969) zijn echter van mening dat longfibrose vaker optreedt dan in het algemeen wordt beschreven, nl. tussen 5 en 50%. Volgens hen zouden verschijnselen van longfibrose vaak ten onrechte zijn geïnterpreteerd als uiting van het tumorproces en derhalve zijn miskend als complicaties van de radiotherapie. Van Leersum (1967) beschreef 371 patienten die werden bestraald wegens een slokdarmcarcinoom en vond longfibrose bij 4%, bloedingen bij 8% en luchtwegperforatie bij 5% der patienten. Het betrof hier echter orthovoltage röntgenbestraling.

3.4. Histologie en radiotherapie

De meeste publicaties over radiotherapie van slokdarmcarcinomen handelen uitsluitend over plaveiselcelcarcinomen. Over de stralingsgevoeligheid van adenocarcinomen wordt weinig geschreven.

Alleen Danoff e.a. (1978) beschrijven hoe een adenocarcinoom van de proximale oesophagus in volume verminderde onder invloed van uitwendige bestraling. Slechts enkele auteurs betrekken weliswaar adenocarcinomen en andere carcinomen in hun series maar het voorkomen hiervan bedraagt dan slechts enkele procenten (Marcial e.a. 1966, Pierquin e.a. 1966, Wieland en Hymmen 1977). Alleen in de publicatie van Schnepfer en Schulze (1967) blijkt 37% der bestraalde tumoren een adenocarcinoom te zijn. Zij vinden geen verschil in overleving tussen adeno- en plaveiselcelcarcinomen.

3.5. Resultaten

Vijf-jaars overlevingspercentages na curatieve radiotherapie worden ongunstig beïnvloed door selectie: in veel centra komen patienten pas in aanmerking voor uitsluitend radiotherapie als chirurgische therapie gecontra-indiceerd is op grond van tumoruitbreiding en/of slechte algemene toestand van de patient. In het overzichtsartikel van Earlam en Cunha-Melo dat handelt over de behandelingsresultaten van 49 auteurs bij in totaal 8489 patienten, wordt door een enkele auteur een vijf-jaars overleving van 20% bereikt. In het algemeen zijn de resultaten beduidend slechter en ligt de vijf-jaars overleving tussen 1 en 5%.

Deze teleurstellende resultaten op lange termijn na radiotherapie wordt zowel geweten aan recidief tumor in het bestraalde gebied als aan reeds bestaande metastasen op afstand. Zo vonden Pierquin e.a. (1966) bij het vervolgen van 90 bestraalde patienten bij 82% van hen een recidief tumor en bij 36% metastasen op afstand; Parker en Gregorie (1976) vonden bij 90% van 55 bestraalde patienten een recidief en van Beek (1980) bij 53% van 45 patienten. Rühl (1979) vond bij 96% van 47 bestraalde patienten tekenen van

recidief tumor bij obductie. Bij 60% vond zij bovendien metastasen op afstand. Elkon e.a. (1978) vonden bij zes van twaalf curatief bestraalde patienten tumorrecidief in de oesophagus; bij drie patienten was dit binnen het bestralingsveld gelegen en bij drie patienten erbuiten.

3.6. Palliatieve radiotherapie

Radiotherapie biedt goede palliatie van slikklachten voor patienten bij wie curatieve behandeling niet meer mogelijk is (Pierquin e.a. 1966, Schnepfer en Schulze 1967, Wara 1976, van Andel e.a. 1979, Pearson 1981). De indicatie tot palliatieve radiotherapie dient per patient te worden gesteld (Earlam en Cunha-Melo 1980). De lage mortaliteit bij palliatieve radiotherapie is een voordeel ten opzichte van chirurgische palliatieve ingrepen.

Palliatieve radiotherapie is gecontra-indiceerd bij doorgroei van tumorweefsel in de luchtwegen omdat door de bestraling het tumorweefsel kan verdwijnen waardoor een - meestal dodelijke - oesophago-respiratoire fistel kan ontstaan.

Hoofdstuk 4

CHIRURGISCHE THERAPIE

De essentie van de chirurgische behandeling van het oesophaguscarcinoom is verwijdering van de tumor, waarbij het oogmerk curatie of palliatie kan zijn. Herstel van passagemogelijkheden in de spijsweg is daarnaast van belang voor de kwaliteit van het leven.

4.1. Historische ontwikkeling

Resectie van een carcinoom in de cervicale oesophagus werd voor het eerst door Czerny in 1877 verricht. In het begin van deze eeuw verschenen publicaties van o.a. Dobromysloff, Wendel en Torek over resecties van de thoracale oesophagus (Ong 1971). Zaaier meldde in 1918 een geslaagde resectie van een tumor in het gastro-oesophageale overgangsgebied.

De eerste reconstructie na resectie wordt toegeschreven aan Von Mikulicz die in 1886 een geslaagde reconstructie van de cervicale oesophagus beschreef.

Na resectie van de intrathoracale oesophagus diende meestal een oesophagocutaneostomie in de hals voor de speekselafvoer en een maagfistel als toegangsweg voor de voeding. Torek (1913) verbond deze stomata met een rubber buis; zijn patiënte stierf vrij van tumor 13 jaar na de resectie. Algemeen wordt deze operatie dan ook beschouwd als de eerste geslaagde chirurgische behandeling van het oesophaguscarcinoom.

Grey Turner beschreef in 1933 reconstructie van de tractus digestivus door middel van extrathoracale huidbuizen.

Kirschner (1920) was de eerste die de maag gebruikte ter overbrugging van een slokdarmstenose, waarbij de oesophagus zelf in situ bleef.

In de westerse wereld worden Adams en Phemister (1938) beschouwd als degenen die voor het eerst een slokdarmresectie en reconstructie met de maag in één zitting verrichtten, hoewel Marcial (1938) dit een jaar tevoren ook al had gedaan. Naderhand bleek dat Ohsawa uit Japan al in 1933 bij acht van zestien aldus geopereerde patienten succes had gehad (McKeown 1973). Vooral de publicatie van Adams en Phemister (1938) betekende echter een verschuiving van alleen resectie naar resectie en reconstructie in één zitting. Ook na hoge resecties van de slokdarm werd de mogelijkheid van reconstructie met de maag aangetoond: Garlock (1944) en Sweet (1948) publiceerden hun ervaringen met oesophago-gastrostomieën ter hoogte van de aortaboog en hoger. In Nederland vermeldde Eerland in 1949 zijn ervaringen met deze procedure.

In het begin van deze eeuw werd reeds de bruikbaarheid van het jejunum als vervanging van de oesophagus aangetoond (Roux 1907, Zaaijer 1918), terwijl Kellig in 1911 reeds het colon hiervoor gebruikte (van Vuuren 1974).

4.2. Reconstructiemethoden

Van de genoemde mogelijkheden worden thans voornamelijk maag en colon nog gebruikt:

Toepassing van de distale maag als buismaagreconstructie vindt meestal plaats na resectie van carcinomen in de distale oesophagus of het gastro-oesophageale overgangsgebied. Siewert en Peiper (1976) en Ellis en Maggs (1981) beschreven huidige opvattingen en technische details betreffende deze methode.

Heimlich introduceerde in 1955 de omgekeerde maagbuis, gevormd uit de grote curvatuur van de maag. Zijn ervaringen betroffen patienten met benigne afwijkingen van de slokdarm (Heimlich 1955 en 1966). Gavrilu (1975) uit Boekarest beschreef ervaringen met deze techniek bij de behandeling van carcinomen van het middelste en bovenste deel van de slokdarm. Overigens wordt

de toepassing van deze techniek slechts incidenteel beschreven (Griffen e.a. 1976). Een variant op deze techniek is de door Yamagishi e.a. (1970) beschreven isoperistaltische maagbuis.

De eerder genoemde, door Kirschner (1920) beschreven methode betrof interpositie van de gehele maag, waarbij de fundus als hoogste punt wordt gebruikt voor de anastomose met de proximale slokdarm. Voorstanders van deze methode zijn o.a. McKeown (1976), Akiyama e.a. (1978) en in eigen land Joosten en Plantinga (1980) die ook de technische aspecten ervan beschreven.

De ontwikkeling en mogelijkheden van de coloninterpositie werden in 1974 uitvoerig beschreven door van Vuuren.

4.3. Colon versus maag

Door verscheidene onderzoekers werd een verband gelegd tussen de gebruikte reconstructiemethode en vroege of late complicaties zoals passagestoornissen, reflux klachten, stenose op de anastomose of naadlekkage.

Ravitch e.a. (1952) gaven uit vrees voor de etsende werking van het maagsecreet de voorkeur aan interpositie van een colonlis.

Belsey (1965) zag reflux oesophagitis bij 27% van de patienten die een oesophago-gastrostomie langer dan zes maanden overleefden en prefereerde derhalve ook het colon als substituut voor de slokdarm.

Siewert en Peiper (1976) waarschuwden voor alkalische oesophagitis na een oesophago-gastrostomie. Collis (1971) zag daarentegen geen reflux bij 89 patienten die een buismaagreconstructie twee jaar hadden overleefd.

Borst e.a. (1978) vonden bij een vergelijkend onderzoek na reconstructie met maag en colon wel symptomatische reflux na maagtranspositie maar niet na coloninterpositie. Reflux trad echter minder op naarmate de anastomose hoger lag. Ook McKeown (1973) vond minder reflux bij hoger gelegen anastomosen. Van Vuuren (1974) vond voorbijgaande gallige regurgitatie bij 10% van 50 patienten die een coloninterpositie hadden ondergaan.

Clark en medewerkers (1976) verrichtten klinisch en experimenteel onderzoek naar de motoriek van een geïnterponeerde colonlis. Op grond van manometisch onderzoek constateerden zij het ontbreken van propulsieve motoriek in de colonlis en aan de hand van reflux testen en zuur-klaringstesten zagen zij

dat slechts de zwaartekracht en de peristaltiek in het resterend proximale oesophagussegment de enige mechanismen waren die reflux in de colonis tegen gingen.

Lam e.a. (1979) onderzochten de motoriek en de secretoire functie van een intrathoracale maag. Zij vonden een vermindering van de zuursecretie maar zagen ook dat een getransponeerde maag reageerde met propulsieve motoriek na toediening van een voldoende grote voedselbolus.

Om gastro-oesophageale reflux na een oesophago-gastrostomie te voorkomen zou volgens Clark e.a. (1976) en Siewert en Peiper (1976) de constructie van een (partiële) funduplicatie overweging verdienen. Okada e.a. (1977) beschreven goede ervaringen met een dergelijke techniek.

Borst e.a. (1978) zagen een stenose ter plaatse van de proximale anastomose vaker na gebruik van het colon dan van de maag; van Vuuren (1974) zag dit na een coloninterpositie in 4% der gevallen. Guernsey e.a. (1969) zagen dit echter vaker na maaginterpositie. Zowel Guernsey e.a. (1969) als Borst e.a. (1978) zagen vaker een stenose wanneer de anastomose in de hals was gelegd.

Naadlekkages werden door Borst e.a. (1978) even vaak na anastomosen met het colon als met de maag gevonden.

Een belangrijk voordeel van de maaginterpositie is dat met één anastomose kan worden volstaan, terwijl de coloninterpositie altijd tot drie noopt.

Van Vuuren (1974) beschouwde als een voordeel van het colon dat hiermee altijd voldoende afstand kan worden overbrugd. Voorstanders van de maagtranspositie zijn echter van mening dat ook met de maag de mondbodem kan worden bereikt (Okada e.a. 1977, Röher en Buhr 1978, Ong e.a. 1978, Akiyama 1980, McKeown 1981).

4.4. Grootte van de resectie

Miller (1962) onderzocht na oesophagectomieën de resectievlakken van 46 in formaline gefixeerde preparaten. Hij vond tumorweefsel tot 4 cm oraal van de bovengrens van de tumor. Uit verder onderzoek bleek dat door fixatie in formaline de oesophagus drie keer zo kort wordt. Op grond van deze bevindingen concludeerde hij dat bij resectie van een oesophaguscarcinoom het

proximale resectievlak minstens een handbreedte d.w.z. 10 à 12 cm oraal van de bovengrens van de tumor zou moeten liggen.

Scanlon e.a. (1955) adviseerden een subtotale resectie op grond van soortgelijke bevindingen: in de preparaten van 79 patienten die een radicale oesophagusresectie hadden ondergaan vonden zij in 36 gevallen tumorweefsel in de resectievlakken.

Molina e.a. (1982) onderzochten de resectievlakken van patienten die een resectie wegens een adenocarcinoom van het gastro-oesophageale overgangsg gebied hadden ondergaan. Zij vonden tumorweefsel in de snijvlakken van het resectiepreparaat bij 8% van de patienten bij wie een subtotale oesophagectomie was verricht en bij 56% van de patienten bij wie alleen de distale oesophagus was verwijderd. Zij kwamen tot de conclusie dat ook bij distaal gelegen tumoren de slokdarm tot boven het niveau van de vena azygos gere-seceerd moet worden.

Door Akiyama e.a. (1981) wordt een subtotale slokdarmresectie thans routinematig verricht.

4.5. Operatieve benadering

Het streven naar radicaliteit heeft invloed op de chirurgische benadering. De matige resultaten op lange termijn hebben een aantal auteurs ertoe gebracht deze operatie alleen uit te voeren wanneer een radicale resectie van de tumor mogelijk lijkt. Door sommigen wordt derhalve - om eventuele metastasen op afstand aan te tonen - een proeflaparotomie geadviseerd alvorens tot resectie te besluiten (Nakayama e.a. 1963, Guernsey en Knudsen 1970, Rubin 1974).

Aangezien naadlekkages vaak de oorzaak zijn van de operatieve mortaliteit, zijn toegangswegen gewenst die het leggen van een spanningsloze anastomose goed uitvoerbaar maken. Om dit te bereiken is meestal een thoracotomie geïndiceerd. Anderzijds blijken pulmonale complicaties eveneens een bron van operatieve morbiditeit en mortaliteit zodat ook toegangswegen gewenst zijn die de longfunctie zo weinig mogelijk compromitteren.

Lange tijd vond de door Torek (1913) geïntroduceerde linkszijdige transpleurale benadering navolging omdat zo de distale oesophagus goed kon worden gere-seceerd. Zowel door Lewis (1946) als door Tanner (1947) werd na de

tweede wereldoorlog de rechtszijdige thoracotomie geïntroduceerd, waarmee met name de proximale thoracale oesophagus beter kon worden bereikt. Veel auteurs geven aan deze benadering, gecombineerd met een laparotomie, de voorkeur voor de resectie van hoger en midoesophageale tumoren (Ong en Kwong 1969, Inberg e.a. 1974, Röher en Buhr 1978, Piccone e.a. 1979). McKeown (1976) voegde aan deze laparotomie en thoracotomie nog een cervicale incisie toe om het maken van de proximale anastomose te vergemakkelijken. Een linkszijdige thoracolaparotomie werd door Okada e.a. (1977) ook voor hoog gelegen tumoren toegepast om het tijdrovende positie wisselen tijdens de operatie te voorkomen. Met dit oogmerk verrichtten Ong e.a. (1978) soms een mediane thoracolaparotomie.

Belsey en Hiebert (1974) beschreven hoe een oesophagectomie en een oesophago-gastrostomie mogelijk is via alleen een rechtszijdige thoracotomie. Het nadeel van deze techniek is dat hiermee geen informatie kan worden verkregen over eventuele tumorgroei in de buikholte.

Voor tumoren in de distale oesophagus en het gastro-oesophageale overgangsg gebied is de linkszijdige thoracolaparotomie de meest gebruikelijke toegangsweg. Resectie, reconstructie en beoordeling van de tumoruitbreiding zijn hiermee goed mogelijk (Siewert en Peiper 1976, Akiyama e.a. 1979, Jackson e.a. 1979, Ellis e.a. 1981).

Molina e.a. (1982) geven echter ook voor deze tumoren de voorkeur aan een separate laparotomie en rechtszijdige thoracotomie omdat - zoals reeds werd genoemd - zodoende een groter slokdarmsegment kan worden geresceerd, waarmee de kans op een radicale resectie zou worden vergroot.

Grey Turner verrichtte in 1933 reeds een resectie van de thoracale oesophagus door deze vanuit de hals en epigastrium te mobiliseren. Deze "blinde" resectie wordt thans door o.a. Akiyama weer toegepast (Akiyama e.a. 1978). Door Steiger en Wilson (1981) werd deze techniek vergeleken met resectie via een thoracotomie en laparotomie. Een tijdwinst van één uur werd als enig verschil tussen de twee technieken gevonden. De theoretische voordelen van deze techniek werden door Garvin en Kaminski (1980) onderstreept: tijdwinst, minder pulmonale complicaties, resectie van de gehele oesophagus en minder kans op het ontstaan van een mediastinitis bij naadlekkage.

4.6. Pylorusplastiek

Door de bij oesophagusresectie immer optredende vagotomie is een retentie-maag door pylorusspasme te verwachten. Het belang van een ingreep ter eliminatie van de pylorusfunctie krijgt weinig aandacht en lijkt controversieel. Een aantal auteurs elimineert routinematig de pylorusfunctie maar beschrijven daar geen gevolgen van (Belsey 1965, Siewert en Peiper 1976, Akiyama 1976, Akiyama e.a. 1979, Steiger en Wilson 1981). Alleen Röher en Buhr (1978) verloren een patient op een serie van 16 aan een pyloruslekkage na pylorusplastiek. Collis (1971) verrichtte daarentegen nimmer een pylorusplastiek en zijn operatieve mortaliteit is met 12% zeker niet hoger dan van andere auteurs. Piccone e.a. (1979) lieten een pylorusplastiek eveneens achterwege en zagen slechts een voorbijgaande maagretentie bij enkele patienten.

4.7. Complicaties en mortaliteit

Uit verzamelde gegevens bleek de operatieve mortaliteit tot de tweede wereldoorlog nog 72% te zijn (Ochsner en DeBakey 1941). In de jaren '50 daalde deze mortaliteit door het beschikbaar komen van antibiotica en verbeterde technieken in chirurgie en anaesthesie maar bleef 20 à 30% (Sweet 1952, 1954, Lortat-Jacob 1957, Mustard 1959, le Roux 1961, Miller 1962). Uit meer recente literatuur blijkt een verdergaande daling van de mortaliteit welke met ruim 14% echter nog steeds hoog is (tabel 2).

Naadlekkage van de proximale anastomose na oesophagusreconstructies bleek in 20 tot 50% van de gevallen de oorzaak van de operatieve mortaliteit (Maillard e.a. 1969, Inberg e.a. 1974, Appelqvist e.a. 1977).

Mogelijke causale factoren voor zowel het ontstaan van lekkage als het ernstig verloop ervan werden onderzocht: Nicks (1967) was van mening dat naadlekkage een gevolg was van het ontbreken van een klepmechanisme tussen borst- en buikholte zodat hierdoor intra- en extraluminaal een drukverschil zou ontstaan. Een antireflux mechanisme zou dit verschil verkleinen. Ook

Collis (1957) was deze mening toegedaan.

Cole e.a. (1968) vonden minder vaak naadlekkage na prophylactische toediening van antibiotica.

Maillard e.a. (1969) onderzochten mogelijke oorzaken van 88 naadlekkages bij 472 oesophago-gastrostomieën. Zij vonden o.a. dat een end-to-side anastomose of een anstomose in twee lagen minder kans op lekkage gaf dan een end-to-end anastomose of een één-rijige naad.

Volgens Maillet (1971) zou door een betere veneuze afvloed interpositie van het colon descendens minder kans op naadlekkage geven dan interpositie van het colon ascendens.

Pulmonale complicaties bleken eveneens een belangrijke oorzaak voor post-operatieve mortaliteit (Ong e.a. 1978, Conti e.a. 1979). In het eerder genoemde onderzoek toonde Nicks (1967) aan dat aspiratie vaker voorkwam bij afwezigheid van een antireflux mechanisme.

Een vermeldenswaardige complicatie is de chylothorax ten gevolge van een laesie van de ductus thoracicus. Hoewel deze complicatie weinig is beschreven bleek deze toch gepaard te gaan met een mortaliteit van 50% (Lam e.a. 1979).

4.8. Resultaten

In tabel 1 worden bevindingen weergegeven uit twaalf recente publicaties. Het betreft gegevens van patienten die uitsluitend chirurgische therapie ondergingen waarbij niet werd geselecteerd naar histologie of localisatie van de tumor of naar de chirurgische technieken. Het blijkt dat de meeste auteurs thans de maag prefereren als substituuat voor de gerececeerde slokdarm.

Ondanks een dalende operatieve mortaliteit blijven de vijf-jaars overlevingen met 14.5% weinig indrukwekkend.

4.9. Palliatieve chirurgie

Palliatieve vervanging of overbrugging van een geobstrueerde slokdarm wordt door een aantal auteurs voorgestaan. Goede functionele resultaten blijken hiermee te kunnen worden bereikt terwijl de operatieve mortaliteit zeer wisselend blijkt te zijn.

Akiyama e.a. (1978) beschreven een operatieve mortaliteit van 0.8% op 130 totale maagtransposities, waarbij de maag retrosternaal of in het mediastinum werd gesitueerd en waarbij de oesophagus "blind" werd gereceerd.

Met dezelfde techniek hadden Wong e.a. (1981) echter een operatieve mortaliteit van 42% bij 142 patienten. De slokdarm werd hierbij niet gereceerd en de maag werd retrosternaal of subcutaan gesitueerd.

Ong (1975) beschreef bypass procedures met jejunum, colon of maag bij 181 patienten met een irresectabele tumor, waarbij ook de subcutane of retrosternale route werd gebruikt. Deze ingrepen gingen gepaard met een operatieve mortaliteit van 29%.

De reeds genoemde techniek van Belsey en Hiebert (1974), waarbij via uitsluitend een rechtszijdige thoracotomie een oesophagectomie en oesophagogastrostomie werd verricht, ging gepaard met een operatieve mortaliteit van 28% bij 140 aldus behandelde patienten.

Door de meeste van deze auteurs wordt de verbeterde kwaliteit van het leven als argument gehanteerd om deze ingrepen te motiveren. Door slechts weinig auteurs werd deze kwaliteit van het leven bestudeerd.

Oldhoff en Veldhuis (1976) onderzochten de lotgevallen van 20 patienten die na een oesophagectomie naderhand thuis waren overleden aan het voortschrijden van het maligne proces. Zij vonden dat 15 patienten klachten hadden gehouden en dat zelfs 5 van hen het ziekbed niet meer hadden verlaten. Deze auteurs wijzen er dan ook op dat de winst van de therapie in verhouding moet staan tot de kwaliteit en verwachte duur van het leven en dat zelfs voor palliatieve therapie soms geen indicatie meer bestaat.

Auteur	(jaar)	aantallen patienten				%	5-jaars	
		in serie	operatie	resectie	reconstructie			
Akiyama e.a.	(1981)	600	354	210	maag	1	(8/52)	35%
Belsey en Hiebert	(1974)	198	170	151	maag	28	(4/134)	3%
Collis	(1971)	837	450	400	maag	19	(36/314)	12%
Conti e.a.	(1977)	?	?	48	maag	23		4%
Ellis en Maggs	(1981)	?	68	58	maag	2		18%
Gunnlaughson e.a.	(1970)	1657	?	249	maag, colon	12		15%
Jackson e.a.	(1979)	292	216	216	maag, jejunum	18	(2/14)	14%
Orel e.a.	(1981)	?	196	196	maag, jejunum	22		19%
Piccone e.a.	(1979)	89	89	83	maag, colon	7		5%
Siewert en Peiper	(1976)	?	225	105	maag, jejunum	18		11%
Stone e.a.	(1977)	86	68	35	maag	11		17%
Wu en Huang	(1979)	1228	1228	1156	maag, colon	6.4	(110/250)	44%
Younghusband en Aluwihare	(1970)	191	108	77	?	16	(12/57)	21%
						gem.	14.5%	gem. 14.5% ^{3*}

* De resultaten van Wu en Huang zijn hierbij niet meegerekend

Tabel 1: Resultaten van de chirurgische behandeling van het oesophaguscarcinoom

4.9. Palliatieve chirurgie

Palliatieve vervanging of overbrugging van een geobstrueerde slokdarm wordt door een aantal auteurs voorgestaan. Goede functionele resultaten blijken hiermee te kunnen worden bereikt terwijl de operatieve mortaliteit zeer wisselend blijkt te zijn.

Akiyama e.a. (1978) beschreven een operatieve mortaliteit van 0.8% op 130 totale maagtransposities, waarbij de maag retrosternaal of in het mediastinum werd gesitueerd en waarbij de oesophagus "blind" werd gerececeerd.

Met dezelfde techniek hadden Wong e.a. (1981) echter een operatieve mortaliteit van 42% bij 142 patienten. De slokdarm werd hierbij niet gerececeerd en de maag werd retrosternaal of subcutaan gesitueerd.

Ong (1975) beschreef bypass procedures met jejunum, colon of maag bij 181 patienten met een irresectabele tumor, waarbij ook de subcutane of retrosternale route werd gebruikt. Deze ingrepen gingen gepaard met een operatieve mortaliteit van 29%.

De reeds genoemde techniek van Belsey en Hiebert (1974), waarbij via uitsluitend een rechtszijdige thoracotomie een oesophagectomie en oesophagogastrostomie werd verricht, ging gepaard met een operatieve mortaliteit van 28% bij 140 aldus behandelde patienten.

Door de meeste van deze auteurs wordt de verbeterde kwaliteit van het leven als argument gehanteerd om deze ingrepen te motiveren. Door slechts weinig auteurs werd deze kwaliteit van het leven bestudeerd.

Oldhoff en Veldhuis (1976) onderzochten de lotgevallen van 20 patienten die na een oesophagectomie naderhand thuis waren overleden aan het voortschrijden van het maligne proces. Zij vonden dat 15 patienten klachten hadden gehouden en dat zelfs 5 van hen het ziekbed niet meer hadden verlaten. Deze auteurs wijzen er dan ook op dat de winst van de therapie in verhouding moet staan tot de kwaliteit en verwachte duur van het leven en dat zelfs voor palliatieve therapie soms geen indicatie meer bestaat.

Auteur	(jaar)	aantallen patienten				%	5-jaars	
		in serie	operatie	resectie	reconstructie			
Akiyama e.a.	(1981)	600	354	210	maag	1	(8/52)	35%
Belsey en Hiebert	(1974)	198	170	151	maag	28	(4/134)	3%
Collis	(1971)	837	450	400	maag	19	(36/314)	12%
Conti e.a.	(1977)	?	?	48	maag	23		4%
Ellis en Maggs	(1981)	?	68	58	maag	2		18%
Gunnlaughson e.a.	(1970)	1657	?	249	maag, colon	12		15%
Jackson e.a.	(1979)	292	216	216	maag, jejunum	18	(2/14)	14%
Orel e.a.	(1981)	?	196	196	maag, jejunum	22		19%
Piccone e.a.	(1979)	89	89	83	maag, colon	7		5%
Siewert en Peiper	(1976)	?	225	105	maag, jejunum	18		11%
Stone e.a.	(1977)	86	68	35	maag	11		17%
Wu en Huang	(1979)	1228	1228	1156	maag, colon	6.4	(110/250)	44%
Younghusband en Aluwihare	(1970)	191	108	77	?	16	(12/57)	21%
						gem.	14.5%	gem. 14.5% ^{3*}

^{3*} De resultaten van Wu en Huang zijn hierbij niet meegerekend

Tabel 1: Resultaten van de chirurgische behandeling van het oesophaguscarcinoom

Hoofdstuk 5

COMBINATIE VAN RADIOTHERAPIE EN CHIRURGISCHE THERAPIE

5.1. Historische ontwikkeling

Symonds was de eerste die in 1914 beschreef hoe een aanvankelijk irresectabele rectumtumor door bestraling dusdanig was geslonken dat resectie mogelijk werd (Cady 1968). Het combineren van bestraling en resectie werd daarna vaker toegepast. De ene therapie was echter vooral een aanvulling waar de andere had gefaald. Systematische combinatie van beide therapievormen werd aanvankelijk toegepast bij patienten met carcinomen van rectum, blaas, uterus, longen, mamma en larynx (Cady 1968, Fletcher 1975). Eén der eerste publicaties over een dergelijke therapie bij het oesophaguscarcinoom is die van Adams e.a. in 1953: alle daarvoor in aanmerking komende patienten kregen na resectie een bestraling van 60 Gy in 35 dagen. In dezelfde periode waren Cliffton en Blansfield (1953) begonnen met preoperatieve radiotherapie nadat hen was gebleken dat een irresectabele tumor na bestraling met 60 Gy in 40 dagen, resectabel was geworden.

De aanvankelijke successen van Nakayama e.a. (1963) waren de aanzet tot toepassing op grotere schaal van combinatietherapie voor slokdarmcarcinomen.

5.2. Achtergronden van combinatietherapie

Toepassing van radiotherapie in combinatie met chirurgie heeft vooral aandacht gekregen bij de behandeling van die tumoren waar met beide therapieën afzonderlijk onvoldoende resultaten werden geboekt. Bij het slokdarmcarcinoom is dit zeker het geval, zoals uit de vorige hoofdstukken is gebleken. Op theoretische gronden is namelijk een verbetering van de behandelingsresultaten te verwachten wanneer beide therapieën worden gecombineerd. Dit berust op een aantal principes betreffende tumorgedrag en hiermee samenhangende tekortkomingen van zowel radiotherapie als chirurgische therapie.

Het falen van uitsluitend radiotherapie uit zich in het hoge percentage locale recidieven. De oorzaak hiervan zou zijn dat het veelal grote tumoren betreft die met radiotherapie niet volledig vernietigd kunnen worden zonder beschadiging van omgevende structuren (Bloedorn 1966, Reed 1967, Guernsey en Knudsen 1970, Fletcher 1976, 1977, Parker en Gregorie 1976, Brady en Markoe 1979).

Naarmate een tumor een groter volume heeft en derhalve meer maligne cellen bevat, is een hogere bestralingsdosis nodig om deze te vernietigen (Powers 1975, Brady en Markoe 1979, Fletcher 1979).

Daarnaast bevat een grote tumor een groter aantal hypoxische cellen die minder stralengevoelig zijn en waarvoor een beduidend hogere bestralingsdosis nodig is om vernietiging te bereiken (Cady 1968, Fletcher 1979).

De tekortkomingen van chirurgische therapie uiten zich in het ontstaan van locale recidieven en metastasen op afstand. De oorzaak hiervan zou zijn dat een radicale resectie vaak onmogelijk is: cellen aan de periferie van een kwaadaardig gezwel groeien langs wegen van de minste weerstand, voorbij de palpabele grenzen van een tumor. Bij resectie zouden dergelijke uitlopers worden gekliefd met achterlating van vitale tumorcellen (Stevens en Moss 1975). Bovendien kunnen door het chirurgisch manipuleren vitale tumorcellen in het wondbed en in de circulatie worden verspreid. Aldus zouden locale recidieven en metastasen worden veroorzaakt (Nakayama e.a. 1963, Bloedorn 1966, Strong e.a. 1966, Cady 1968, Fraser e.a. 1978, Trott en Hug 1979, Fletcher 1979).

Reed (1967) vat de tekortkomingen van beide therapieën samen door te stellen dat de perifere tumorcel de bron is van het falen van chirurgie en de centrale tumorcel de bron is van het falen van radiotherapie.

Het voordeel van het combineren van beide therapieën zou dan ook zijn dat door radiotherapie de kleine ophopingen van goed geoxygeneerde maligne cellen aan de periferie van een tumor worden geëlimineerd terwijl door resectie de grote centrale tumor met hypoxisch centrum wordt verwijderd. Brady en Markoe (1979) noemen de twee therapieën complementair,

waarbij de radiotherapeut met een beperkte tumordosis en de chirurg met een minder radicale resectie kan volstaan.

Deze theorieën konden door experimenten worden ondersteund: Powers (1965) entte muizen met sarcoomcellen en vond dat bij bestraling + resectie meer muizen in leven bleven dan wanneer beide therapieën afzonderlijk werden toegepast. Nakayama e.a. (1963) deden hetzelfde experiment met hepatomacellen en kwamen tot dezelfde conclusie. Ook vonden zij dat na bestraling minder vaak lymfogene metastasering optrad dan zonder bestraling. Bovendien maakten zij waarschijnlijk dat bestraling de kans op het "aanslaan" van zwervende tumorcellen verminderde: muizen met ascites op basis van een carcinoom werden wel en niet bestraald. Dit ascitesvocht werd bij andere muizen ingespoten. In deze ontvangende muizen trad minder vaak een carcinoom op wanneer het ascitesvocht was bestraald dan wanneer dit niet het geval was geweest.

Von Lieven e.a. (1978) vonden dat in celculturen afkomstig van wel en niet bestraalde adenocarcinomen van de nier, de kolonievorming bij de bestraalde groep nagenoeg afwezig was in tegenstelling tot de niet-bestraalde groep.

5.3. Volgorde van combinatietherapie

De mogelijkheden van gecombineerde radiotherapie en chirurgie zijn:

- preoperatieve radiotherapie, ook vaak voorbestraling genoemd.
- bestraling en resectie wederom gevolgd door bestraling. Dit wordt de "sandwich"-techniek genoemd.
- postoperatieve radiotherapie, ook vaak nabestraling genoemd.

5.3.1. Preoperatieve radiotherapie

De meeste auteurs prefereren preoperatieve radiotherapie. Voor deze voorkeur worden een aantal argumenten aangevoerd:

- de vascularisatie en daarmee oxygenatie en radiosensitiviteit van de tumorcellen is nog intact en niet verstoord door voorafgaande operatie (Bloedorn 1966, Fletcher 1976, Brady en Markoe 1979).
- er is nog niet aan de tumor gemanipuleerd waardoor de maligne cellen zich nog binnen een bepaald gebied bevinden (Reed 1967, van Andel 1972).
- de verminderde kans op het aanslaan van peroperatief gemobiliseerde tumorcellen kan alleen door preoperatieve bestraling worden bereikt (Nakayama e.a. 1963, Strong e.a. 1966, Trott en Hug 1979).
- door reductie van het tumorvolume ten gevolge van de radiotherapie wordt de resectabiliteit vergroot (Nickson en Glicksman 1966, Ellis en Salzman 1979, Trott en Hug 1979, Hambræus 1981).
- door het slinken van de tumormassa verbetert de voedselpassage en daarmee de preoperatieve voedingstoestand van de patient (Akakura 1970, Parker 1976, Delarue 1976).

5.3.2. *Postoperatieve radiotherapie*

Van postoperatieve radiotherapie worden slechts enkele en minder overtuigende voordelen genoemd:

- het ontbreken van een eventueel nadelig effect van bestraling op de wondgenezing (Stevens en Moss 1975, Fletcher 1979).
- gegevens verkregen uit macroscopisch en microscopisch onderzoek van het resectiepreparaat zouden nuttige informatie kunnen verschaffen voor de postoperatieve radiotherapie (Fletcher 1979).

5.3.3. *Pre- en postoperatieve radiotherapie (sandwich-techniek)*

Deze techniek blijkt nauwelijks te worden toegepast. Fletcher (1979) noemde als bezwaar ervan dat het interval tussen pre- en postoperatieve bestraling (die tezamen een curatieve bestraling vormen) kort moet zijn om een maximaal effect van de bestraling te bereiken. Bij een behandeling in drie fases zou dit vaak niet te realiseren zijn.

5.4. Nadelen van combinatietherapie

Pearson (1971) noemde als het grootste bezwaar van gecombineerde radiotherapie en chirurgie dat hiermee de totale behandelingsduur wordt verlengd. Nickson en Glicksman (1966) en Stevens en Moss (1975) veronderstelden dat voorbestraling de chirurgische resectie of wondgenezing nadelig zou beïnvloeden. Dit bleek in de praktijk niet het geval (Nakayama e.a. 1967, Fraser e.a. 1978, Brady en Markoe 1979, Launois 1981, Hambræus 1981). Tegen postoperatieve radiotherapie wordt als bezwaar aangevoerd dat hiermee binnen drie tot zes weken na de operatie begonnen moet zijn omdat anders repopulatie van eventueel achtergebleven tumorcellen kan plaatshebben. De postoperatieve herstelfase van de patient kan echter langer zijn dan werd verondersteld, waardoor minder effect van de radiotherapie kan worden verwacht (Bloedorn 1966, Fletcher 1976, Earlam en Cunha-Melo 1980).

5.5. Dosis van preoperatieve radiotherapie

Alleen de dosis van preoperatieve radiotherapie zal hier worden besproken omdat dit de meest toegepaste vorm van combinatietherapie is.

Er blijken twee filosofieën ten aanzien van de wijze van voorbestraling te bestaan.

In het ene geval wordt de helft of minder van een letale tumordosis gegeven met het doel om de tumorcellen aan de periferie van de tumor te devitaliseren. Tumordoses van 20 tot 40 Gy in fracties van 1.5 à 2 Gy worden hiertoe aangewend (Reed 1967).

In het andere geval wordt een daadwerkelijke vernietiging van de tumor beoogd. Dit zou bereikt kunnen worden met tumordoses van 50 tot 60 Gy, te geven in fracties van 2 à 2.5 Gy gedurende vijf à zes weken of met een geconcentreerde vorm van voorbestraling, waarbij tumordoses van 20 tot 30 Gy in een klein aantal fracties wordt gegeven (Reed 1967, Cady 1968, Fletcher 1979).

Uit tabel 2 blijkt dat een voorbestraling met 40 à 60 Gy in fracties van 2 à 2.5 Gy thans het meest wordt toegepast. De geconcentreerde vorm van

voorbestraling wordt door een beperkt aantal auteurs beschreven, waarbij 20 à 40 Gy in fracties van 4 à 8 Gy wordt gegeven.

5.6. Pauzeperiode

Met de pauzeperiode wordt de tijd tussen het einde van de bestraling en de operatie bedoeld. De lengte van deze periode wordt bepaald door de wijze van voorbestraling. Bij de geconcentreerde vorm van voorbestraling is de bestralingsduur zo kort dat reacties nog niet zijn opgetreden. Hierdoor kan de pauzeperiode tot enkele dagen beperkt worden.

Wanneer de preoperatieve radiotherapie in de loop van enkele weken is gegeven zal om twee redenen een langere pauzeperiode in acht moeten worden genomen. De eerste hiervan is dat pas na enkele weken het maximale effect van een dergelijke vorm van radiotherapie wordt bereikt (Reed 1967). De tweede reden is dat gedurende een bestraling van enkele weken vroege reacties als radiatie-oesophagitis kunnen optreden. Deze zouden in de loop van drie à vier weken verdwijnen zodat een operatie beter zolang kan worden uitgesteld (Reed 1967, Cady 1968).

Late bestralingsreacties zoals fibrose en endarteritis beginnen na zes tot acht weken manifest te worden (Pearson 1981). Een operatie dient daarom bij voorkeur binnen deze periode te zijn verricht.

In het algemeen wordt na een voorbestraling welke enige weken heeft geduurd dan ook een pauzeperiode van minimaal drie en maximaal acht weken geadviseerd (Reed 1967, Cady 1968, Fletcher 1979).

5.7. Resultaten van combinatietherapie

Tabel 2 geeft een overzicht van recente behandelingsresultaten van een aantal auteurs die voorbestraling en resectie toepasten. Bij de samenstelling van deze tabel werd niet geselecteerd naar histologie of plaats van de tumor of naar de aard van de voorbestraling of de chirurgische resectie. Deze vijf-jaars resultaten blijken gunstiger dan na radiotherapie alleen

maar nauwelijks verschillend van die na uitsluitend chirurgische therapie. Een aantal auteurs vergeleek hun resultaten van combinatietherapie met die van uitsluitend chirurgische therapie maar alleen Launois e.a. (1981) deden dit in een prospectieve en gerandomiseerde studie. Zij vonden geen statistisch significant verschil. Het theoretisch voordeel van de gecombineerde therapie werd in de praktijk derhalve niet bevestigd. Weliswaar kon een lokaal effect van preoperatieve radiotherapie op de tumor wel worden aangetoond (Akakura e.a. 1965, Parker en Gregorie 1965, Marks e.a. 1976, Trott en Hug 1979, Hambræus e.a. 1981) maar de overlevingsresultaten waren niet of nauwelijks beter. Cady (1968) en Gary-Bobo e.a. (1978) wijten dit aan metastasen op afstand welke ten tijde van de therapie reeds aanwezig zouden zijn.

Auteur	(jaar)	aantallen patiënten		voorbestraling		5-jaars overleving	
		voorgenomen combinatie- therapie	voltooide combinatie therapie	dosis/fractie Gy	pauze periode		
Akakura e.a.	(1970)	117	92	5-60/1.5-2	2-4 wkn	??	= 25%
van Andel e.a.	(1979)	133	81	40/2	4 wkn	18/81	= 21%
Cliffton en Goodner	(1968)	81	42	5-60/2	6 wkn	6/42	= 14%
Groves en Rodriguez-Antunez	(1973)	70	46	24/8	10-14 dg	2/46	= 4%
Guernsey e.a.	(1969)	40	23	66/2	6 wkn	1/23	= 4%
Launois e.a.	(1981)	67	47	40/4-5	8 dg	??	= 9.5%
Marks e.a.	(1976)	332	101	45/2.5	4-8 wkn	??	= 14%
Nakayama	(1979)	530	148	2-30/6-7	3-5 dg	23/148	= 16%
Parker en Gregorie	(1976)	273	62	45/2.5	3 wkn	9/62	= 15%
		<hr/> 1643	<hr/> 642			<hr/> gem. 13.7%	

Tabel 2: Resultaten van gecombineerde preoperatieve radiotherapie en resectie van het oesophaguscarcinoom

Hoofdstuk 6

ANDERE VORMEN VAN THERAPIE

6.1. Chemotherapie

Chemotherapie van het plaveiselcelcarcinoom van de oesophagus blijkt nog weinig te worden toegepast. Van enkele chemotherapeutica werd de werking in vitro of in vivo onderzocht. Saunders en Alexander (1978) onderzochten in vitro het effect van Bleomycine op het plaveiselcelcarcinoom en zagen remming van de tumorgroei. Deze groeiremming bleek echter reversibel zodat zij adviseren dit chemotherapeuticum slechts in combinatie met een andere therapie toe te passen. Kelsen e.a. (1981) zagen partiële remissie van tumorgroei bij 21 van 40 patienten die behandeld waren met Bleomycine in combinatie met Vindesine en Cisplatinum II. De resultaten op langere termijn konden nog niet worden beoordeeld. Twee patienten overleden ten gevolge van deze therapie. Vogl e.a. (1981) behandelden tien patienten met een plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm met een combinatie van Bleomycine, Cisplatinum en Methotrexaat en zagen een tumorreductie bij vijf van hen. Een aantal auteurs is van mening dat naast de locale chirurgische en/of radiologische therapie een meer algemeen gerichte therapie noodzakelijk is om een wezenlijke verbetering van de behandelingsresultaten te bereiken (Wieland en Hymmen 1977, Gary-Bobo e.a. 1978, Diethelm 1979). Voor zover chemotherapie thans wordt toegepast is dit vooral in combinatie met resectie of bestraling. Een gunstig effect op de overleving op langere termijn is van een dergelijke combinatie echter nog niet gebleken (Higgins 1976, Kelsen e.a. 1981).

Over de chemotherapie van het adenocarcinoom van de slokdarm is geen literatuur bekend zodat hierop niet nader wordt ingegaan. Echter zullen de mogelijkheden van chemotherapie voor deze tumoren waarschijnlijk dezelfde zijn als die voor het adenocarcinoom van de maag.

6.2. Endotubage

Het plaatsen van een buisvormige prothese door een vernauwde slokdarm heeft palliatie van slikklachten ten doel en valt derhalve buiten het bestek van de bespreking van de therapie. Veel patienten met een oesophaguscarcinoom hebben echter ernstige slikklachten waarvan behandeling is geïndiceerd. Aangezien dit een factor kan zijn bij het bepalen van het therapeutisch beleid zullen de huidige mogelijkheden van endotubage ter palliatie van dergelijke klachten hier in het kort worden besproken.

Tot aan het begin van de jaren '70 was de meest toegepaste methode van endotubage die van Mousseau (1956) of van Celestin (1959). Volgens deze technieken wordt vanuit de maag via de mond een rubber prothese door de stenose getrokken. Hierbij moet dus altijd een laparotomie worden verricht. Al veel eerder was o.a. door Souttar (1924) een techniek ontwikkeld om een prothese per oraal door de stenose te duwen. Omdat het hier een metalen prothese betrof welke veelal blind werd geïntroduceerd, traden bij deze methode veel complicaties op.

In de loop van de laatste tien jaren werden verbeteringen van deze techniek beschreven door Worth Boyce (1973), Tijtgat e.a. (1976) en Hegarty (1977). Deze verbetering is zowel te danken aan de toepassing van kunststof materialen voor de prothese als aan de toegenomen mogelijkheden om ook ernstige en irregulaire stenoses te dilateren voordat de prothese wordt geplaatst. Met deze methode blijkt thans een goede palliatie van slikklachten te kunnen worden bereikt, ook gedurende perioden van één jaar of langer (Hegarty 1977, den Hartog Jager 1979, 1980, Angorn 1981). De mortaliteit ten gevolge van deze techniek blijkt te variëren van 1.3% (den Hartog Jager 1980) tot 16% (Angorn 1981). Het voordeel van de techniek is vooral dat deze onder plaatselijke verdoving kan worden uitgevoerd en dat de noodzaak van een laparotomie is komen te vervallen.

EIGEN ONDERZOEK

Hoofdstuk 7

ONDERZOCHT MATERIAAL EN TOEGEPASTE METHODEN

7.1. Algemene gegevens*7.1.1. Periode van het onderzoek*

Het onderzoek heeft betrekking op patienten die in de periode van 1-1-1968 tot 1-1-1978 op de afdeling heelkunde van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam een exploratieve of therapeutische operatie ondergingen wegens een carcinoom van de thoracale of abdominale oesophagus of van het gastro-oesophageale overgangsgebied. Het onderzoek werd per 1-1-1979 afgesloten. De mogelijke periode van het naonderzoek was derhalve minimaal 1 en maximaal 11 jaar.

7.1.2. Selectie

Patienten met een tumor van de cervicale oesophagus werden buiten het onderzoek gelaten. Deze patienten kwamen in aanmerking voor primaire radiotherapie en/of resectie door K.N.O.-specialisten. Onder de cervicale oesophagus werd verstaan de eerste 5 cm van dit orgaan, gerekend van de bovenste oesophagus sphincter.

Aangezien het onderzoek uitsluitend betrekking heeft op patienten die waren geopereerd is de operabiliteit ook een vorm van selectie geweest. De operabiliteit werd beoordeeld naar algemeen interne en/of chirurgische maatstaven waarbij geen bepaalde criteria waren gehanteerd. Door de Rotterdamse werkgroep oesophagustumoren zijn in de loop van de jaren wel criteria vastgesteld ten aanzien van de resectabiliteit van de tumor: alleen wanneer een curatieve resectie mogelijk lijkt wordt hiertoe besloten. Patienten met metastasen op afstand of doorgroei van tumorweefsel in de grote luchtwegen worden chirurgisch incurabel geacht en derhalve niet geopereerd.

Het merendeel van de in dit proefschrift geanalyseerde patienten voldeed aan deze preoperatieve criteria. In het begin van de onderzochte periode werden deze eisen echter niet altijd strikt gehanteerd, met name niet bij patienten met een tumor in het gastro-oesophageale overgangsgebied.

7.1.3. Bron van de gegevens

De gegevens voor dit onderzoek werden verkregen uit de statussen uit het A.Z.R.-Dijkzigt en het R.R.T.I. Alle röntgenfoto's van de slokdarm en de maag werden herbeoordeeld, waartoe elders gemaakte foto's werden opgevraagd.

7.2. Tumorgegevens en diagnostiek

7.2.1. Histologie

Bij alle patienten in het onderzoek was de diagnose van het slokdarmcarcinoom histologisch bevestigd. Vier typen tumor werden onderscheiden:

1. plaveiselcelcarcinoom
2. adenocarcinoom
3. ongedifferentieerd carcinoom
4. overige carcinomen

De microscopische preparaten werden opnieuw beoordeeld van alle patienten uit de groepen 3 en 4 en van patienten uit de groepen 1 en 2 wanneer onduidelijkheden of tegenstrijdigheden in het verslag bestonden (P.E. Zonder-
van - afdeling klinische pathologie A.Z.R.-Dijkzigt).

7.2.2. Localisatie

De plaats van de tumor in de oesophagus werd bepaald aan de hand van de operatiegegevens en/of het verslag van het histologisch onderzoek. Onderscheid werd gemaakt tussen de thoracale slokdarm enerzijds en het gastro-oesophageale overgangsgebied (g.o.o.g.) anderzijds. Tumoren welke zich bij macroscopisch of microscopisch onderzoek bleken uit te breiden tot in de maag werden als tumoren van het gastro-oesophageale overgangsgebied beschouwd, ongeacht de uitbreiding naar boven. Alle overige tumoren werden gerubriceerd als een tumor van de thoracale oesophagus. Om een meer gedifferentieerde indruk te krijgen van de verdeling der tumoren over de thoracale oesophagus werd ook nog onderscheid gemaakt tussen een craniaal en caudaal deel hiervan, waarbij de carina als grens werd aangehouden. Aangezien in de verslagen van de operateur of de patholoog-anatoom de

relatie met de carina zelden was vermeld, geschiedde deze differentiatie aan de hand van röntgenfoto's of de endoscopische bevindingen.

7.2.3. Tumorgrootte

Met de grootte van een oesophagustumor wordt in de literatuur meestal bedoeld de lengte waarin deze zich over de slokdarmwand uitbreidt. In dit onderzoek bleken de endoscopische bevindingen weinig te kunnen bijdragen aan het vaststellen van de tumorlengte: van 180 patienten (68%) werd in het endoscopieverslag de lengte niet vermeld. Voor de beoordeling van de lengte van de tumor werd derhalve uitsluitend gebruik gemaakt van de röntgenologische bevindingen. De lengte werd gerelateerd aan het aantal wervels waarlangs de tumor zich uitstreckte. Onderscheid werd gemaakt tussen tumoren welke zich over een afstand van 1 wervellichaam of minder uitstrekten, die welke tussen 1 en 2 wervels lang bleken en die welke een lengte hadden van 2 wervels of meer.

7.2.4. TNM-indeling

Door de Rotterdamse werkgroep oesophagustumoren wordt het nut van een TNM-classificatie betwijfeld; een preoperatief oordeel volgens één der gangbare TNM-indelingen werd dan ook niet gevormd. Om dit standpunt op zijn waarde te toetsen werden in het onderzoek de preoperatieve bevindingen vergeleken met de naderhand gebleken macroscopische en microscopische waarnemingen. Gegevens over locale tumoruitbreiding (T), regionale lymfkliermetastasen (N) en metastasen op afstand (M) werden genoteerd. Voor de preoperatieve beoordeling werd de TNM-indeling van het American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting gehanteerd (UICC 1974). De pre- en postoperatieve gegevens uit de verslagen van de operateur en de patholoog-anatoom werden als volgt geclassificeerd:

- | | | |
|----|----|--|
| T: | T0 | geen aanwijzingen voor tumor |
| | T1 | tumorgroei beperkt tot de mucosa |
| | T2 | tumorgroei tot aan de serosa |
| | T3 | tumorgroei tot buiten de serosa, al dan niet met doorgroei in omgevende structuren |
| | TX | mate van tumoruitbreiding niet te achterhalen |

- N: Alle mediastinale klieren werden tot de regionale klieren van de thoracale oesophagus gerekend. Alle perigastrische klieren en klieren in het hiatusgebied werden tot de regionale klieren van het gastro-oesophageale overgangsggebied gerekend. Hierbij werd alleen onderscheid gemaakt tussen wel (N+) of geen (NO) regionale lymfkliermetastasen.
- M: Uitbreiding van de tumor voorbij de genoemde regionale klieren en naar andere organen, mits niet in directe continuïteit met de primaire tumor, werden als metastasen op afstand beschouwd.

7.2.5. Afwijkende stand van de oesophagus

In het onderzoek werden afwijkingen in de as-stand van de slokdarm genoteerd waarbij de door Akiyama (1972) beschreven criteria werden gehanteerd:

- tordering van de slokdarm, proximaal van de tumor
- angulatie van de lengte-as van de boven en onder de tumor gelegen slokdarmsegmenten
- deviatie van de slokdarmas:
 - a. van de segmenten boven en onder de tumor ten opzichte van elkaar
 - b. van de tumor ten opzichte van de slokdarmas
 - c. van de slokdarmas ten opzichte van de wervelkolom.

Deze bevindingen werden gerelateerd aan de resectabiliteit van de tumor en de overleving van de patient.

7.2.6. Oesophagoscopie, bronchoscopie en carinapunctie

In het begin van de periode waarop het onderzoek betrekking heeft werden de endoscopische onderzoeken met starre buis technieken verricht door specialisten van de afdeling K.N.O. Oesophagoscopie werd toen meestal gecombineerd met bronchoscopie en carinapunctie. Later werd deze procedure vervangen door uitsluitend fiberendoscopisch onderzoek van slokdarm en maag, verricht door gastro-enterologen. Het motief voor deze wijziging was dat met fiberendoscopie het tumorgebied beter te passeren is, waardoor een betere informatie kan worden verkregen over de uitbreiding van de tumor en tevens over een mogelijke pathologie van maag en duodenum. Bronchoscopie en carinapunctie werden nadien slechts dan verricht wanneer de kans op door-groei van tumorweefsel in de luchtwegen of metastasering naar hilusklieren

waarschijnlijk leek. De bronchoscopische bevindingen werden als afwijkend beschouwd wanneer het aspect van de mucosa abnormaal was, wanneer de carina stomp was of bij andere beelden, passend bij verdringing van de luchtwegen. Wanneer doorgroei van de tumor in de luchtwegen histologisch kon worden bevestigd werden de patienten niet curatief resectabel geacht en niet geopereerd. Deze patienten komen derhalve niet in het onderzoek voor.

De beoordeling van het carinapunctaat geschiedde op het cytologisch laboratorium van de afdeling Klinische Pathologie van het A.Z.R.-Dijkzigt (hoofd C. Blonk). De classificatie volgens Papanicolaou werd hierbij gehanteerd (Papanicolaou 1954). De relatie tussen de bronchoscopische en cytologische bevindingen enerzijds en de pre- en postoperatieve bevindingen anderzijds werd onderzocht teneinde de bruikbaarheid van deze procedure voor de preoperatieve evaluatie te toetsen.

7.3. Radiotherapie

7.3.1. Technieken

Alle bestralingen vonden plaats in het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut. De radiotherapie werd steeds gegeven met behulp van megavoltage-apparatuur via twee opponerende bundels in voorachterwaartse richting. Bij de bepaling van de veldgrootte werden marges van 2 à 4 cm ter weerszijden van de tumor en marges van 5 cm aan de zichtbare boven- en ondergrenzen van de tumor aangehouden.

7.3.2. Preoperatieve radiotherapie

Uitgezonderd de patienten met een adenocarcinoom in het gastro-oesophageale overgangsgebied kwamen in principe alle patienten in aanmerking voor preoperatieve radiotherapie. Echter in het begin van de onderzochte periode werden de indicaties voor voorbestraling nog wisselend gehanteerd.

Bovendien is bij tumoren van de distale oesophagus preoperatief vaak niet vast te stellen of het gaat om een tumor van de oesophagus of van het gastro-oesophageale overgangsgebied. In deze gevallen kon het schema niet altijd strak worden gehanteerd.

7.3.2.1. Dosis van de preoperatieve radiotherapie

De dosis van voorbestraling is een aantal keren aangepast aan gewijzigde opvattingen en situaties.

In 1968 werd begonnen met de door Nakayama (1963) geadviseerde vorm van geconcentreerde voorbestraling met een tumordosis van 20 Gy. Een schema van 5 x 4 Gy in vijf dagen werd toegepast, waarna de operatie plaatsvond in de week volgend op het beeindigen van de bestraling. Deze korte periode van bestraling en pauze gaf praktische problemen: vaak was de mate van tumoruitbreiding nog niet bekend op het moment dat de patient geopereerd zou moeten worden. Bovendien bleek een pauzeperiode van enkele dagen een te korte voorbereidingsperiode voor een dergelijke grote operatie, vooral omdat de bestraling en de operatie in verschillende ziekenhuizen plaats hadden.

Vanaf 1970 werd, mede onder invloed van ervaringen elders en ervaring bij radiatie van larynxcarcinomen, de dosis verhoogd naar 30 Gy. Een schema van 15 x 2 Gy in drie weken, gevolgd door een pauzeperiode van eveneens drie weken, werd gehanteerd.

Vanaf medio 1973 werd de voorbestralingsdosis verhoogd tot 40 Gy. Deze werd gegeven in 20 fracties van 2 Gy in vier weken. De operatie vond in het algemeen vier à zes weken na de laatste bestraling plaats.

7.3.3. Postoperatieve radiotherapie

Postoperatieve radiotherapie had plaats zonder vastomlijnd schema. In het algemeen kwamen hiervoor die patienten in aanmerking bij wie macroscopisch of microscopisch onderzoek het waarschijnlijk had gemaakt dat tumorweefsel was achtergebleven. Afhankelijk van de algemene toestand en de prognose werd al dan niet tot nabestraling besloten. Daarnaast werden patienten bij wie de tumor irresectabel was gebleken, soms bestraald ter palliatie van slikklachten. Een onderzoek naar de effectiviteit van postoperatieve radiotherapie of palliatieve radiotherapie viel buiten het kader van dit proefschrift.

7.4. Chirurgische behandeling

7.4.1. Inleiding

Het onderzoek heeft betrekking op alle patienten die een operatie onder-

gingen. Twee groepen werden onderscheiden, nl. de groep bij wie geen resectie werd verricht en de groep bij wie wel een resectie werd verricht, al dan niet gevolgd door reconstructie van de tractus digestivus. Deze groepen worden afzonderlijk besproken.

7.4.2. Operatie - geen resectie

Van de patienten uit deze groep werden algemene gegevens en gegevens over de tumor genoteerd. De reden waarom van de voorgenomen resectie werd afgezien werd vastgesteld. De hospitalisatieduur, eventuele ingrepen ter palliatie van slikklachten, complicaties en operatieve mortaliteit werden onderzocht. De hospitalisatieduur werd gerekend vanaf de operatiedag tot aan het ontslag. Onder operatieve mortaliteit werd verstaan het overlijden van de patient in het ziekenhuis in de per- of postoperatieve fase, ongeacht de tijdsduur tussen ingreep en overlijden.

7.4.3. Operatie - wel resectie

Ook van de patienten uit deze groep werden algemene gegevens en gegevens over de tumor geanalyseerd.

Ten aanzien van de chirurgische aspecten kan het volgende worden opgemerkt:

Grootte van de resectie: de resectievlakken lagen altijd minstens 5 cm proximaal en distaal van de palpabele boven- en ondergrenzen van de tumor.

Operatie in fases: er werd gestreefd naar een resectie en reconstructie in één zitting. In een klein aantal gevallen geschiedde reconstructie niet of in een tweede tempo. De redenen hiervan werden onderzocht.

Reconstructiemethoden: van alle gevallen werd nagegaan op welke wijze de tractus digestivus was gereconstrueerd. Hierbij werd onderscheid gemaakt tussen coloninterpositie, buismaag en andere technieken. Zoals uit het proefschrift van van Vuuren (1974) blijkt, werd in het A.Z.R.-Dijkzigt veelal het colon gebruikt ter reconstructie van de thoracale slokdarm, waarbij vooral het linker deel van het colon werd gebruikt. In dit onderzoek werd genoteerd wanneer van deze voorkeur voor het linker colon was

afgeweken en waarom.

De maag of gedeelten ervan werden voornamelijk toegepast bij reconstructie van de distale slokdarm.

De andere toegepaste technieken betroffen anastomosen tussen de slokdarm en het duodenum of jejunum.

Pylorusplastiek: omdat resectie van de thoracale of abdominale slokdarm altijd gepaard gaat met een stamvagotomie is het ontstaan van een functionele pylorusstenose denkbaar. Er bestond geen principieel beleid ten aanzien van het opheffen van deze stenose. Derhalve werd nagegaan hoeveel patienten een pylorusplastiek ondergingen, teneinde een eventueel verband met passagestoornissen of andere complicaties te kunnen onderzoeken.

Ervaring operateur: dat bij grote operaties als de onderhavige de ervaring van de operateur een rol speelt, lijkt voor de hand te liggen. In het A.Z.R.-Dijkzigt werden de operaties aanvankelijk verricht door enkele oudere stafleden die elders ervaring met de techniek hadden opgedaan. Gezien de toename van het aantal te opereren patienten werden allengs ook jongere stafleden met de techniek vertrouwd gemaakt. Om de veronderstelde invloed van ervaring op morbiditeit en mortaliteit te objectiveren werd van elke patient genoteerd of de desbetreffende operateur op dat moment 0 - 20 slokdarmreconstructies, dan wel 20 of meer van dergelijke ingrepen had verricht. Hierbij werd niet gedifferentieerd naar de toegepaste reconstructiemethoden.

Hospitalisatieduur, complicaties, operatieve mortaliteit: van de patienten uit deze groep werden de hospitalisatieduur, de postoperatieve complicaties en de operatieve mortaliteit geïnventariseerd. Hierbij werden dezelfde criteria gehanteerd als die genoemd in paragraaf 4.2. van dit hoofdstuk.

7.5. Naonderzoek en overleving

Het naonderzoek geschiedde aan de hand van de ziektegeschiedenissen uit het A.Z.R.-Dijkzigt en het R.R.T.I. Bovendien werden alle overlevende patienten

door de onderzoeker minstens één maal, meestal vaker gezien. De overlevingsduur werd uitgedrukt in maanden vanaf het begin van de therapie i.c. de voorbestraling of de operatie. Informatie over de datum van overlijden werd verkregen uit het eigen archief, uit de gegevens van het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut, via de huisarts of van overheidsinstanties. Slechts één maal kon wegens vertrek naar het buitenland geen zekerheid worden verkregen over een eventuele overlijdensdatum.

Voor zover mogelijk werd onderzocht of het oncologisch proces tot het overlijden had geleid of dat andere oorzaken in het spel waren geweest. Aangezien het tijdsverloop tussen overlijden en het naonderzoek veelal enkele jaren bedroeg en de meeste patienten thuis waren overleden, kon de doodsoorzaak vaak niet met zekerheid worden achterhaald. Voor het onderzoek was echter vooral van belang of de patient vrij van tumor was of niet. Daarom werden alle overleden patienten die bij hun laatste controle metastasen, recidief of resttumor hadden, verondersteld te zijn overleden aan hun maligne proces.

Van een aantal factoren zoals de leeftijd en het geslacht van de patient, de histologie, localisatie of uitbreiding van de tumor en een eventuele preoperatieve radiotherapie, werd de invloed op de overleving nagegaan.

7.6. Statistische bewerking

Alle verzamelde gegevens werden bewerkt op de afdeling Centrale Research Werkplaats/Automatische Signaal Verwerking van de Medische Faculteit te Rotterdam (hoofden resp. J. Loeve, M. Roede).

Vijf-jaars overlevingskansen werden berekend volgens de actuariële methode zoals beschreven door Peto e.a. (1977). Tot deze methode werd besloten omdat zo optimaal gebruik kon worden gemaakt van de gegevens van patienten wier observatieperiode korter dan vijf jaar was (Cutler en Ederer 1958).

De statistische significantie van verschillen tussen groepen patienten of tussen overlevingspercentages werden berekend met de logrank toets (Peto e.a. 1977, Hop en Hermans 1981).

Hoofdstuk 8

RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK

8.1. Algemene gegevens*8.1.1. Aantal, geslacht en leeftijd van alle patienten uit het onderzoek*

Het onderzoek betreft 265 patienten, waarvan 195 mannen en 70 vrouwen (2.8 : 1). De mediane leeftijd was 64.1 jaar (22 - 68).

De mediane leeftijd der mannen was 63.6, die der vrouwen 64.5 jaar (figuur 1).

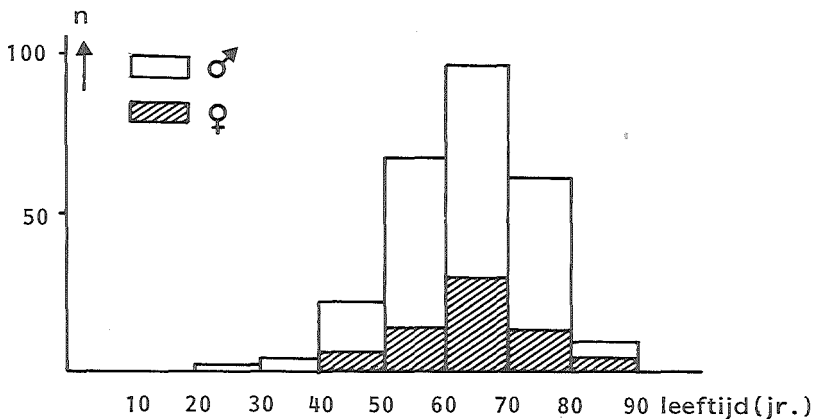


fig. 1 Verdeling der patienten naar leeftijd en geslacht.

8.1.2. Aantal patienten per jaar

Het aantal patienten dat jaarlijks werd geopereerd varieerde van vijf in het eerste jaar tot vierenveertig in het laatste jaar van het onderzochte decennium (figuur 2).

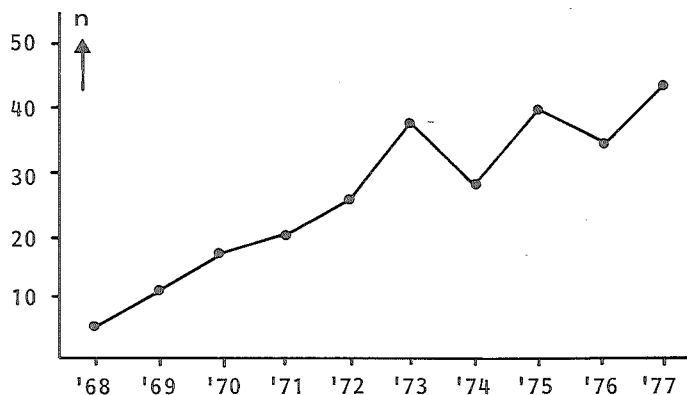


fig. 2 Aantallen behandelde patiënten per jaar.

8.1.3. Predisponerende factoren

Van de patiënten met een adenocarcinoom in het gastro-oesophageale overgangsg gebied werd bij zeven een reflux oesophagitis gevonden ($7/103 = 6\%$).

Twee patiënten hadden een achalasie. Bij beiden had zich een plaveiselcelcarcinoom in de thoracale slokdarm ontwikkeld.

Twee patiënten hadden een loogverbranding ondergaan, resp. 29 en 27 jaar voordat een plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm werd gediagnostiseerd.

8.2. Tumorgegevens en diagnostiek

8.2.1. Histologie en localisatie van de tumor

Ruim de helft, nl. 54% ($143/265$) van alle patiënten had een adenocarcinoom dat meestal in het gastro-oesophageale overgangsg gebied was gelegen. Daarnaast kwam het plaveiselcelcarcinoom bij 37% ($97/265$) van de patiënten voor, waarvan de meeste in de thoracale slokdarm werden aangetroffen. Een ongedifferentieerd carcinoom werd bij 8% ($23/265$) gevonden. Een ander carcinoom werd slechts bij twee patiënten gediagnostiseerd. In beide gevallen betrof het een mucoepidermoidcarcinoom (tabel 3).

	n %	plav.cel. ca	adeno ca	ongediff. ca	mucoep ca
proximale thoracale oesophagus	27=10%	20	3	3	1
distale thoracale oesophagus	111=42%	66	37	8	0
g.o.o.g.	127=48%	11	103	12	1
	265=100%	97=37%	143=54%	23=8%	2=1%

tabel3: Verdeling van de tumoren naar histologie en localisatie bij alle patiënten.

8.2.2. Tumorlengte

Van 29 patiënten konden de röntgenfoto's niet worden achterhaald en bij 21 patiënten bleek het niet mogelijk om aan de hand van de röntgenfoto's de tumorlengte te bepalen. Bij de overige 215 patiënten bleek de tumor zich bij de meesten over een lengte van 1 à 2 wervels uit te strekken. De verdeling naar tumorlengte bij alle patiënten was als volgt:

≤ 1 wervel	45	=	17%
1 - 2 wervels	107	=	40%
≥ 2 wervels	63	=	24%
geen X	29	=	11%
onbekend	21	=	8%
totaal	265		100%

8.2.3. TNM-indeling

Kwantitatieve gegevens over de mate van tumoruitbreiding (TNM) volgens de preoperatieve beoordeling werden vergeleken met de gegevens zoals deze bij pre- en postoperatief onderzoek waren gebleken:

T: De preoperatieve beoordeling van de locale tumoruitbreiding werd slechts bij 29% van de patiënten (76/265) naderhand bevestigd bij de operatie of microscopisch onderzoek van het resectiepreparaat. Bij 130 patiënten

bleek de tumor tot buiten de oesophaguswand te groeien (T3), terwijl dit preoperatief slechts bij 16 patienten was gebleken (tabel 4).

	per- en postop. bevinding					totaal
	T0	T1	T2	T3	Tx	
preop. beoor- de- ling	T0	0	0	0	0	0
	T1	0	2	3	5	11
	T2	3	14	52	70	172
	T3	0	0	1	13	16
	Tx	0	1	14	42	66
	totaal	3	17	70	130	265

tabel4: Aantallen patiënten, verdeeld naar mate van locale tumoruitbreiding (T) volgens de pre-operatieve beoordeling en de per- en postoperatieve bevindingen.

N: Bij 263 van de 265 patienten konden preoperatief geen kliermetastasen worden aangetoond. Bij 42% (110/263) van hen bleken naderhand toch regionale lymfkliermetastasen aanwezig (tabel 5).

	per- en postop.bevinding		
			totaal
	N ₀	N ₊	
preop. beoor- deling			
	N ₀	263	153
	N ₁	2	0

tabel5: Aantallen patiënten met en zonder regionale lymfeklier metastasen (N) volgens de pre-operatieve beoordeling en de per-en postoperatieve bevindingen.

M: Bij één patient waren preoperatief reeds metastasen op afstand aangetoond. Deze patient werd geopereerd voor het aanleggen van een voedingsfistel. Bij de 264 patienten bij wie preoperatief geen metastasen waren aangetoond bleek 27% (70/264) peroperatief toch metastasen te hebben (tabel 6). Op de localisatie van deze metastasen en de histologie en localisatie van de primaire tumor zal in paragraaf 8.2.5. nader worden ingegaan.

		per- en postop.bevinding	
		M ₀	M ₁
totaal		194	71
preop. beoor- deling	M ₀	264	194
	M ₁	1	0

tabel6: Aantallen patiënten met en zonder metastasen op afstand (M) volgens de pre-operatieve beoordeling en post-operatieve bevindingen.

8.2.4. Metastasen en tumorlengte

Van alle tumoren werd - gedifferentieerd naar de lengte van de tumor - bepaald hoe vaak metastasen in de regionale lymfklieren of op afstand werden gevonden bij per- of postoperatief onderzoek (tabel 7).

8.2.5. Metastasen en histologie en localisatie van de primaire tumor

In tabel 8 zijn de aantallen patienten genoteerd waarbij metastasen in regionale lymfklieren werden gevonden. Hierbij werd onderscheid gemaakt naar histologie en localisatie van de primaire tumor.

Tabel 9 toont de aantallen patienten met metastasen op afstand, eveneens gedifferentieerd naar histologie en localisatie van de primaire tumor.

(n)	per. en postop. bevinding			
	N ₀	N ₊	M ₀	M ₁
≤ 1w. (45)	22=49%	23=51%	27=60%	18=40%
1-2w. (107)	66=62%	41=38%	81=76%	26=24%
≥ 2w. (63)	39=62%	24=38%	48=76%	15=24%
onbekend(56)	26=52%	24=48%	38=76%	12=24%

tabel 7: Aantallen patiënten met aangetoonde metastasen in regionale lymfeklieren of op afstand, gedifferentieerd naar tumorlengte

	totaal	plav.cel. ca	adeno ca	ongediff. ca	mucoep. ca
thoracale oesophagus	45/138=33%	24/86=28%	20/40=50%	1/11	0/1
g.o.o.g.	67/127=53%	5/11=45%	53/103=51%	8/12	1/1
totaal	112/265=42%	29/97=30%	73/143=51%	9/23=39%	1/2

tabel8: Aantallen patiënten met aangetoonde lymfekliermetastasen, gedifferentieerd naar histologie en localisatie van de tumor.

	totaal	plav. cel ca	adeno ca	ongediff. ca	mucoep. ca
thoracale oesophagus	38/138=28%	19/86=22%	19/40=47%	0/11	0/1
g.o.o.g.	33/127=25%	1/11=9%	23/103=22%	9/12	0/1
totaal	71/265=27%	20/97=21%	42/143=29%	9/23=39%	0/2

tabel9: Aantallen patiënten met aangetoonde metastasen op afstand, gedifferentieerd naar histologie en localisatie van de tumor.

Van de 71 patienten bij wie metastasen op afstand werden aangetroffen bleken deze bij zeven patienten in de thorax gelocaliseerd, nl. bij zes patienten in lymfklieren in de pleurakoepel en bij één patient op de viscerale pleura van de long.

Bij de overige 64 patienten werden de metastasen in het abdomen aangetroffen en wel in de lever bij 32 patienten, in lymfklieren om de aorta of in de leverhilus bij 22 patienten en diffuus op het peritoneum of in het omentum bij de overige 10 patienten.

8.2.6. Afwijkende stand van de oesophagus

Röntgenologisch aantoonbare afwijkingen in de as-stand van de oesophagus volgens de criteria van Akiyama (1972) werden bij 26 patienten gevonden. Bij 17 van hen bleek bij operatie dat de tumor zich inderdaad tot in het perioesophageale weefsel had uitgebreid; desondanks was bij 10 van deze patienten de tumor goed resectabel. Twee patienten met een afwijkende as-stand ondergingen wel een resectie en waren na 39 en 50 maanden nog in leven.

Anderzijds bleek bij zes patienten met een afwijkende as-stand dat de tumorgroei zich tot de oesophaguswand beperkte.

8.2.7. Bronchoscopie, carinapunctie en indirecte laryngoscopie

Een bronchoscopie werd bij 141 patienten verricht. Aanwijzingen voor tumordoorgroei werd bij geen van hen gevonden.

Carinapunctie en cytologisch onderzoek van het punctaat werd bij 75 patienten verricht. Hierbij werd één keer een cytologisch beeld gevonden dat sterk suggestief was voor maligniteit (Papanicolaou klasse IV) en drie keer een beeld dat bewijzend was voor maligniteit (Papanicolaou klasse V). Drie van deze patienten bleken peroperatief ook metastasen op afstand te hebben en ondergingen geen resectie. De vierde patient onderging wel een resectie.

Het carinapunctaat bij de overige 71 patienten bleek normaal (Papanicolaou klasse I of II).

Bij geen van de patienten uit het onderzoek werd een uitval van één van de nervi recurrentes beschreven.

8.3. Radiotherapie

8.3.1. Aantal patiënten

Preoperatieve radiotherapie werd bij 155 patiënten verricht, bij 110 patiënten niet. Vierenzestig patiënten ontvingen een palliatieve post-operatieve bestraling, waarvan 43 in combinatie met een preoperatieve bestraling. Negenentachtig patiënten werden in het geheel niet bestraald. Negenentwintig patiënten werden niet voorbestraald, hoewel zij volgens het in paragraaf 7.3.2. genoemde criterium hiervoor wel in aanmerking hadden moeten komen. Het betrof hier 14 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom en 15 patiënten met een adenocarcinoom in de thoracale oesophagus. Tweeëndertig patiënten werden wel voorbestraald die volgens hetzelfde criterium hiervoor niet in aanmerking hadden moeten komen. Bij allen betrof het een adenocarcinoom in het gastro-oesophageale overgangsgebied.

8.3.2. Preoperatieve radiotherapie en histologie en localisatie van de tumor

Tabel 10 toont de aantallen patiënten die wel en niet werden voorbestraald, gedifferentieerd naar histologie en localisatie van de primaire tumor.

	voor- bestraald	n %	plav.cel ca	adeno ca	ongediff. ca	mucoep. ca
proximale thoracale oesophagus	+	23 = 9%	17	2	3	1
	-	4 = 1,5%	3	1	0	0
distale thoracale oesophagus	+	91 = 34%	60	23	8	0
	-	20 = 8%	6	14	0	0
g.o.o.g.	+	41 = 15,5%	6	32	3	0
	-	86 = 32%	5	71	9	1
totaal		265 = 100%	97	143	23	2

tabel10: Verdeling van de tumoren naar histologie, localisatie en voorbestraling bij alle patiënten.

8.3.3. Dosis van de preoperatieve radiotherapie

De dosis van de voorbestraling varieerde van 20 Gy in vijf dagen tot 40 Gy in vier weken. Bij twee patienten werd de voorbestraling afgebroken voordat de minimale dosering van 20 Gy gegeven kon worden. Bij één patient gebeurde dit wegens een dreigende ruptuur van een aneurysma van de abdominale aorta; bij de andere wegens ernstige algemene bijverschijnselen van de radiotherapie.

Twee patienten kregen meer dan 40 Gy in vier weken. Een van deze patienten onderging een jaar na de radiotherapie alsnog een resectie wegens recidief tumorgroei. Aangezien deze radiotherapie in opzet curatief was geweest is hier eigenlijk geen sprake van preoperatieve radiotherapie als onderdeel van een gecombineerde behandeling. Bij de tweede patient, bij wie ook een radicale radiotherapie bedoeld was, waren progressieve passagestoornissen het motief om alsnog tot een resectie over te gaan.

Het aantal patienten per voorbestralingsdosis was aldus:

< 5 x 4 Gy	:	2 pat.
5 x 4 Gy	:	16 pat.
15 x 2 Gy	:	56 pat.
20 x 2 Gy	:	79 pat.
>20 x 2 Gy	:	2 pat.
<hr/>		
		155 pat.

8.4. Operatie - geen resectie

8.4.1. Patientengegevens: aantal, geslacht, leeftijd

Bij 86 patienten uit het onderzoek (32.5%) werd de voorgenomen resectie niet verricht. Het betrof 62 mannen en 24 vrouwen (2.6 : 1). De mediane leeftijd was 64.6 jaar (26 - 86); die der mannen 64.8 jaar, die der vrouwen 61.0 jaar.

8.4.2. Tumorgegevens

8.4.2.1. Histologie en localisatie van de tumor

In tabel 11 is de verdeling naar histologie en localisatie van de tumor bij deze 86 patienten weergegeven. Hieruit blijkt dat deze verdeling nagenoeg dezelfde is als die bij alle patienten uit het onderzoek (tabel 3).

	n %	plav.cel ca	adeno ca	ongediff. ca	mucoep. ca
proximale thoracale oesophagus	12 = 14%	10	1	1	0
distale thoracale oesophagus	36 = 42%	15	18	3	0
g.o.o.g.	38 = 44%	4	28	6	0
totaal	86 = 100%	29 = 34%	47 = 55%	10 = 11%	0

tabel11: Verdeling van de tumoren naar histologie en localisatie bij 86 patiënten die geen resectie ondergingen.

8.4.2.2. Tumorlengte

Aan de hand van de röntgenfoto's werd de navolgende verdeling naar lengte van de tumor bij deze patienten gevonden:

≤ 1 wervel	16	=	19%
1 - 2 wervels	30	=	35%
≥ 2 wervels	27	=	31%
onbekend	13	=	15%
	86		100%

8.4.2.3. Metastasen naar regionale klieren en op afstand

Bij 30 van de 86 patienten uit deze groep (35%) werden peroperatief metastasen in de regionale lymfklieren aangetroffen en bij 60 patienten (70%) metastasen op afstand. Evenals bij de gehele patientenpopulatie bleek bij de patienten uit deze groep dat de meeste metastasen op afstand onder het diaphragma waren gelocaliseerd. Bij 29 patienten betrof het levermetastasen, bij 19 patienten metastasen in klieren om de aorta of het ligamentum hepatoduodenale en bij zeven patienten metastasen elders in de buikholte.

Bij vijf patienten werden metastasen in de thoraxholte gevonden, waarvan bij vier patienten in lymfklieren in de pleurakoepel.

8.4.3. Preoperatieve radiotherapie

8.4.3.1. Preoperatieve radiotherapie en histologie en localisatie van de tumor

Vijftig van de 86 patienten uit deze groep waren preoperatief bestraald. In tabel 12 zijn de aantallen wel en niet voorbestraalde patienten aangegeven, evenals de histologie en localisatie van hun carcinoom.

	voor- bestraald	n %	plav.cel ca	adeno ca	ongediff. ca	mucoep. ca
proximale thoracale oesophagus	+	9 = 10%	7	1	1	0
	-	3 = 3%	3	0	0	0
distale thoracale oesophagus	+	28 = 33%	14	11	3	0
	-	8 = 9%	1	7	0	0
g.o.o.g.	+	13 = 15%	4	6	3	0
	-	25 = 29%	0	22	3	0
totaal		86 = 100%	29	47	10	0

tabel12: Verdeling van de tumoren naar histologie, localisatie en voorbestraling bij 86 patiënten die geen resectie ondergingen.

8.4.3.2. Dosis van de preoperatieve radiotherapie

Bij 46 van de 50 patienten die een voorbestraling hadden ondergaan geschiedde dit met doses van 30 Gy of meer. Slechts vier patienten kregen 20 Gy of minder.

8.4.4. Operatiegegevens

8.4.4.1. Redenen waarom van resectie werd afgezien

Bij vier patienten werd om niet-oncologische redenen van resectie afgezien; bij de overige 82 patienten (95%) om oncologische redenen.

Bij geen van deze 82 patienten werd preoperatief metastasering op afstand aangetoond. Peroperatief echter bleken 42 van hen toch dergelijke metastasen te hebben. Bij 22 patienten maakte de locale uitbreiding van de tumor deze niet-curatief resectabel. Bij 18 patienten betrof het een combinatie van deze twee factoren.

De complicaties waarom bij de overige vier patienten van resectie werd afgezien waren als volgt: peroperatieve cardiale hypotensie bij één patient; pulmonale problemen bij een patient met CARA; ernstige adipositas bij een patient met een kleine, stralengevoelige tumor; peroperatieve hypotensie bij een patient met een hoog gelocaliseerde tumor en insufficiënte vascularisatie van de te interponeren colonlis.

8.4.4.2. Palliatie van slikklachten

Wanneer een curatieve resectie van de tumor niet mogelijk bleek werden ingrepen ter palliatie van slikklachten alleen dan verricht, wanneer de patient voor de operatie al ernstige stoornissen van de voedselpassage had. De ingrepen werden in het algemeen zo beperkt mogelijk gehouden en bestonden meestal uit het aanleggen van een voedingsfistel naar de maag of het jejunum of het plaatsen van een buisprothese volgens Celestin langs de tumor. Bij 32 patienten werden de navolgende ingrepen ter palliatie van slikklachten verricht:

Celestin-tube via gastrotomie	19 x
maagfistel	8 x
jejunumfistel	3 x
jejunumfistel + Celestin-tube	1 x
coloninterpositie zonder resectie	1 x

Bij één patient werd de tumor niet gereseceerd maar werd de stenose in de slokdarm overbrugd door middel van een colonlis. Bij deze patient werd de irresectabiliteit van de tumor pas evident toen de colonlis al vrijgepareerd was en de thorax al geopend.

8.4.4.3. Hospitalisatieduur

De hospitalisatieduur van de patienten die geen resectie ondergingen was gemiddeld 13.3 dagen (4 - 32 dagen).

8.4.4.4. Postoperatieve complicaties

Bij 13 patienten ontwikkelden zich in de postoperatieve fase complicaties. Acht patienten kregen een wondinfectie welke bij vier van hen resulteerde in een wonddehiscentie. Twee patienten kregen een hematothorax, waarvan bij één patient een drainage nodig bleek. Eén patient, bij wie een Celestin-tube was ingebracht, ontwikkelde een reflux oesophagitis. Hiervoor werd geen behandeling ingesteld op grond van de peroperatief gebleken uitgebreidheid van de tumor. Twee patienten kregen een bronchopneumonie welke met conservatieve therapie genezen kon worden.

8.4.4.5. Operatieve mortaliteit

De operatieve mortaliteit was 5% (4/86).

Eén patient overleed ten gevolge van een oesophago-tracheale fistel; één patient overleed aan een longembolie ten gevolge van een vena cava thrombose; één patient overleed aan de gevolgen van een bloedend ulcus duodeni. Gezien de slechte prognose van deze patient werd hiervoor geen agressieve therapie ingesteld. Eén patient overleed in een ernstig cachectische toestand.

8.5. Operatie - wel resectie

8.5.1. Patientengegevens: aantal, geslacht, leeftijd

Bij 179 patienten werd wel een resectie uitgevoerd. Hiervan waren 133 mannen en 46 vrouwen (2.9 : 1). De mediane leeftijd was 63.9 jaar (22 - 84), die der mannen 63.1 jaar, die der vrouwen 64.8 jaar.

8.5.2. Tumorgegevens

8.5.2.1. Histologie en localisatie van de tumor

Tabel 13 laat de verdeling naar histologie en localisatie bij deze 179 patienten zien. Hieruit blijkt dat ook bij deze groep patienten de verdeling nagenoeg dezelfde was als die in de gehele patientenpopulatie (tabel 13).

	n %	plav.cell ca	adeno ca	ongediff. ca	mucoep ca
proximale thoracale oesophagus	15=8%	10	2	2	1
distale thoracale oesophagus	75=42%	51	19	5	0
g.o.o.g.	89=50%	7	75	6	1
totaal	179=100%	68=38%	96=54%	13=7%	2

tabel13: Verdeling van de tumoren naar histologie en localisatie bij 179 patiënten die wel een resectie ondergingen.

8.5.2.2. Tumurlengte

De verdeling naar lengte der tumoren op grond van de röntgenologische bevindingen was bij deze groep patienten als volgt:

\leq 1 wervel	29	=	16%
1 - 2 wervels	77	=	43%
\geq 2 wervels	36	=	20%
onbekend	37	=	21%
	<hr/>		<hr/>
	179		100%

8.5.2.3. Metastasen in regionale lymfklieren en op afstand

Bij 82 van de 179 patienten (46%) die een resectie ondergingen werden bij operatie en bij het histologisch onderzoek metastasen in regionale lymfklieren gevonden.

Bij 11 van deze 179 patienten (6%) werden tijdens de operatie metastasen op afstand gevonden. Dat desondanks toch een (niet-curatieve) resectie werd verricht was bij alle 11 patienten een gevolg van het vinden van de metastasen in een vergevorderd stadium van de operatie. Zo werd bij één patient een infraclaviculaire lymfkliermetastase gevonden nadat de resectie van een distaal gelegen oesophaguscarcinoom was voltooid. Drie patienten hadden een kleine solitaire metastase op slecht zichtbare plaatsen van het leveroppervlak en bij de overige patienten betrof het abdominale lymfkliermetastasen welke pas na voltooiing van de thoracale fase van de operatie werden gevonden.

8.5.3. Preoperatieve radiotherapie

8.5.3.1. Preoperatieve radiotherapie en histologie en localisatie van de tumor

Van de 179 patienten uit deze groep werden 105 patienten voorbestraald. De relatie tussen de histologie en de localisatie van de tumor enerzijds en de eventuele voorbestraling is weergegeven in tabel 14.

8.5.3.2. Dosis preoperatieve radiotherapie

Ook van de 105 voorbestraalde patienten uit deze groep werden verreweg de meesten, nl. 91 patienten met doses van 30 Gy of meer voorbestraald, terwijl 14 patienten doses van 20 Gy of minder kregen.

	voor- bestraald	n %	plav.cel ca	adeno ca	ongediff. ca	mucoep. ca
proximale thoracale oesophagus	+	14 = 8%	10	1	2	1
	-	1 = 0,5%	0	1	0	0
distale thoracale oesophagus	+	63 = 35%	46	12	5	0
	-	12 = 7%	5	7	0	0
g.o.o.g.	+	28 = 16%	2	26	0	0
	-	61 = 34%	5	49	6	1
totaal		179 = 100%	68	96	13	2

tabel 14: Verdeling van de tumoren naar histologie, localisatie en voorbestraling bij 179 patiënten die wel een resectie ondergingen.

8.5.4. Operatiegegevens

8.5.4.1. Operatie in fases

Reconstructie van de tractus digestivus werd bij 162 patiënten in dezelfde zitting verricht als die waarin de slokdarm werd geresecteerd.

Bij 17 patiënten werd van een primaire reconstructie afgezien om de navolgende redenen:

- 7 x wegens chirurgisch-technische problemen (verontreinigd colon)
- 4 x wegens peroperatieve cardiale problemen
- 6 x op electieve gronden, d.w.z. dat preoperatief reeds was besloten de ingreep gefaseerd te verrichten.

Bij 13 van deze 17 patiënten werd de reconstructie in een latere fase verricht. Vier patiënten overleden voordat de reconstructie kon worden uitgevoerd. De doodsoorzaken waren:

- een postoperatieve dubbelzijdige pneumonie na irradicale resectie bij één patient
- uitgebreide tumormetastasering bij twee patiënten
- complicaties ten gevolge van een nabloeding bij één patient.

8.5.4.2. Reconstructiemethoden

Bij de 175 patienten bij wie wel een reconstructie van de tractus digestivus werd verricht werden de navolgende technieken toegepast:

coloninterpositie	105 pat. = 60%
buismaagreconstructie	56 pat. = 32%
oesophago-jejunostomie)	14 pat. = 8%
-duodenostomie)	

Omdat de reconstructiemethode vooral bepaald werd door de plaats van de tumor werd het verband tussen deze twee parameters onderzocht. De bevindingen zijn in tabel 15 schematisch weergegeven.

	coloninterpositie	buismaag	andere
proximale thor.oes.	14	1	0
distale thor.oes.	61	9	2
g.o.o.g.*	30	46	12
totaal	105	56	14

*gastro-oesophageale overgangsgebied

tabel15: Verdeling naar localisatie en reconstructiemethode bij 175 patiënten die een reconstructie ondergingen.

8.5.4.3. Details coloninterpositie

Bij 22 patienten die een coloninterpositie ondergingen werd de colonlisis niet in het oesophagusbed gesitueerd maar retrosternaal (14 x) of subcutaan (8 x). In slechts drie gevallen werd - in plaats van het gebruikelijke linker deel van het colon transversum en proximale colon descendens - een ander colonsegment gebruikt: het rechter colon transversum bij twee patienten en het ileocoecum bij één patient.

De redenen hiervoor waren: insufficiënte vascularisatie van het linker colon transversum (2 x) en uitgebreide diverticulosis van het colon descendens (1 x).

8.5.4.4. Pylorusplastiek

Bij 98 van de 175 patienten werd wel en bij 43 patienten werd geen pylorusplastiek verricht. Bij 20 patienten was deze informatie niet te achterhalen. Bij de resterende 14 patienten was deze vraag niet van toepassing, òf omdat de maag in toto was gerececeerd, òf omdat dit orgaan bij de reconstructie was kort gesloten.

8.5.4.5. Ervaring operator

In onderstaande tabel 16 worden de frequenties weergegeven naar de ervaring van de operator (ten tijde van de reconstructie) en de toegepaste reconstructiemethoden. Het aantal chirurgen dat deze ingrepen verrichtte was 15.

ervaring operator	aantal reconstructies	reconstructiemethode		
		colonint.	buismaag	andere
0-20 reconstructies	89 = 51%	53	32	4
≥ 20 reconstructies	86 = 49%	52	24	10
totaal	175	105	56	14

tabel16: Ervaring operator en toegepaste reconstructiemethoden

8.5.4.6. Hospitalisatieduur

De gemiddelde hospitalisatieduur, gerekend van de dag van operatie, bedroeg 27.3 dagen. De patienten die resectie en reconstructie in twee tempi ondergingen hadden een totale hospitalisatieduur van gemiddeld 43.8 dagen.

8.5.4.7. Complicaties en operatieve mortaliteit

Bij 112 van de 179 patienten (63%) die een resectie ondergingen werden complicaties gevonden, die bij 98 van hen nog tijdens de opname optraden. Bij de overigen manifesteerden zich de complicaties pas later, tot 3 jaar na ontslag.

De complicaties en de daaruit voortvloeiende mortaliteit worden achtereenvolgens besproken:

8.5.4.7.1. Naadlekkage

Bij 35 van de 175 patienten (20%) die resectie en reconstructie ondergingen ontstond een röntgenologisch bevestigde naadlekkage op een anastomose in de gereconstrueerde tractus digestivus. Bij 15 patienten had dit uiteindelijk de dood ten gevolge.

Naadlekkages traden relatief even vaak op na een coloninterpositie (22/105 = 21%) als na een buismaagreconstructie (12/56 = 21%). De mortaliteit ten gevolge van een naadlekkage bij de coloninterpositie was echter significant hoger (12/22 = 55%) dan na een buismaagreconstructie (2/12 = 17%) (tabel 17).

	n naadlekkages/ n reconstructies	n op.mort./ n naadlekkages	p < 0,05
coloninterpositie	22/105=21%	12/22=55%	
buismaag	12/56 =21%	2/12=17%	
andere	1/14 = 7%	1/1 =	
totaal	35/175=19,6%	15/35=42,9%	

tabel17: Naadlekkages en de ermee gepaard gaande mortaliteit, gedifferentieerd naar reconstructiemethode.

Een naadlekkage werd ongeveer even vaak gezien bij patienten bij wie de functie van de pylorus was geëlimineerd (23/112 = 21%) als bij patienten bij wie dit niet het geval was (8/43 = 19%).

8.5.4.7.2. Passagestoornissen

Hiertoe werden gerekend dumpingklachten, regurgitatie of reflux, pylorusstenose of stenose op een anastomose. De frequentie van voorkomen van passagestoornissen werd gerelateerd aan de 175 patienten bij wie ook een reconstructie was verricht. Dergelijke complicaties deden zich 34 x voor bij 32 patienten (32/175 = 18%), overigens zonder postoperatieve mortaliteit.

dumping: bij drie patienten werden dumpingsymptomen beschreven in de directe postoperatieve fase. Deze klachten verdwenen na verloop van tijd spontaan.

reflux: bij acht patienten kwamen klachten van gallige regurgitatie voor, welke bij twee patienten met een gallige gastritis gepaard ging. Bij twee van deze acht patienten ontstond een ulcererende oesophagitis, welke bij één van hen tot een peptische stenose leidde.

pylorusstenose: een pylorusstenose kwam bij acht patienten voor. Bij zeven van hen was geen pylorusplastiek verricht terwijl bij de achtste patient een stenose was ontstaan na een pyloromyotomie. Bij vier patienten herstelde de passage zich in de loop van de tijd spontaan; bij de andere vier was chirurgische reïnterventie noodzakelijk.

stenose op de anastomose: tien patienten hadden passagestoornissen door een stenose ter plaatse van de (proximale) anastomose. Bij vier werd dit veroorzaakt door een tumorrecidief op de naad; bij één patient was een restabces bij een naadlekkage de oorzaak. Bij vijf patienten kon geen duidelijke oorzaak worden gevonden voor de stenose op de anastomose. Bij twee van deze laatste patienten werd de stenose gedilateerd; bij één patient werd de anastomose gerececeerd en gereconstrueerd met blijvend goed resultaat.

onverklaarde passagestoornissen: tenslotte hadden vijf patienten passagestoornissen waarvoor geen oorzaak kon worden aangewezen. Met name was locale tumorgroei niet aantoonbaar. Bij één patient bestond een passagebelemmering in een retrosternaal gelegen colonlis zonder een röntgenologisch aantoonbare mechanische obstructie. Bij vier patienten werden de klachten pas laat, d.w.z. na ontslag manifest. Bij één patient was het klachtenvrije interval zelfs drie jaar.

Deze passagestoornissen kwamen bij alle toegepaste reconstructiemethoden voor, uitgezonderd dumping dat nooit werd gezien na een coloninterpositie. Weliswaar werden passagestoornissen even vaak beschreven na een coloninterpositie (14 x) als na een buismaagreconstructie (15 x), maar in verhouding

met de totale aantallen verrichte reconstructies kwamen passagestoornissen na een buismaagreconstructie twee keer zo vaak voor als na een coloninterpositie (27% resp. 13%).

Uit bovenstaande gegevens blijkt dat van 43 patienten bij wie geen pylorusplastiek werd verricht er zeven dientengevolge complicaties kregen (16%). Daarentegen werden van de 98 patienten bij wie wel een pylorusplastiek was verricht slechts bij zes patienten passagestoornissen gevonden (6%). Deze complicaties waren reflux klachten bij vijf patienten en een stenose op een pyloromyotomie bij één patient.

8.5.4.7.3. Pulmonale complicaties

Bij 21 patienten ($21/179 = 12\%$) traden pulmonale complicaties op, aan de gevolgen waarvan acht patienten overleden. Deze complicaties waren atelectase (7 x) en/of bronchopneumonie (14 x). Aspiratie bleek bij vijf patienten de oorzaak voor de bronchopneumonie. Bij één patient bestond een ernstige verdenking op een dubbelzijdige virale pneumonie, zonder dat dit kon worden geobjectiveerd.

8.5.4.7.4. Nabloedingen

Bij tien patienten ontstond een nabloeding ($10/179 = 6\%$) en wel bij drie patienten uit het oesophagusbed, bij één patient uit een arterie van het diaphragma, terwijl het bij de overige zes patienten bloedingen in de buikholte betrof. Bij alle patienten kon de bloeding tot staan worden gebracht, waarvoor bij negen van hen een reïnterventie noodzakelijk was. Desondanks overleden vijf van de tien patienten aan de complicaties van de bloeding of van de reïnterventie.

8.5.4.7.5. Cardiale complicaties

Deze traden op bij zeven patienten ($7/179 = 4\%$), waarvan twee met dodelijke afloop. Drie patienten kregen ritmestoornissen, waarvan één overleed; vier patienten kregen coronaire doorbloedingsstoornissen, waaraan ook één overleed.

8.5.4.7.6. Chylothorax

Deze complicatie als gevolg van een laesie van de ductus thoracicus werd bij vier patienten gezien ($4/179 = 2\%$). Bij drie van hen werd via een rethoracotomie de ductus thoracicus onderbonden. Bij de vierde patient met een geringe lekkage werd volstaan met drainage van de chylothorax en correctie van het eiwitverlies. Na verloop van 17 dagen sloot het defect zich spontaan.

Twee patienten overleden aan de complicaties welke in aansluiting op de rethoracotomie ontstonden.

8.5.4.7.7. Diversen

Tenslotte overleed één patient aan een peritonitis ten gevolge van een postoperatieve infarctering van de pancreasstaart en overleed één patient aan de gevolgen van een maagbloeding, waarvoor een reëxploratie noodzakelijk was.

Uit deze gegevens blijkt dat van de 179 patienten die een resectie van de tumor ondergingen, 35 patienten overleden in de postoperatieve periode. Dit komt neer op een operatieve mortaliteit van 19.6%. In tabel 18 zijn de complicaties en de ermee gepaard gaande mortaliteit weergegeven.

complicatie	aantal patiënten	op.mort. n patiënten	% (t.o.v. 179 pat.)
naadlekkage	36	15	8.4
passagestoornissen	32	—	—
pulmonale complicaties	21	8	4.5
nabloedingen	10	6	3.4
cardiale complicaties	7	2	1.1
chylothorax	4	2	1.1
maagbloeding	1	1	0.6
pancreasinfarct	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>0.6</u>
	112	35	19.6

tabel18: Postoperatieve complicaties en ermee gepaard gaande mortaliteit bij 179 patienten die een resectie ondergingen.

8.5.4.8. *Analyse van de operatieve mortaliteit*

Een aantal factoren dat mogelijk van invloed kan zijn op de operatieve mortaliteit werd nader onderzocht. Van deze factoren werd de mate van voorkomen bij de 35 postoperatief overleden patiënten vergeleken met de mate van voorkomen bij alle 179 patiënten die een resectie ondergingen. De aldus verkregen gegevens zijn in tabel 19 vermeld.

Tabel 19 toont slechts statistisch significante verschillen in post-operatieve mortaliteit bij differentiatie naar geslacht of naar ervaring van de operateur.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten die de operatie niet overleefden was 66.0 jaar, die van de gehele groep 62.8 jaar. Ook dit verschil bleek statistisch significant ($p < 0.05$).

Derhalve werd gekeken of de leeftijd een rol zou kunnen spelen bij het gebleken verschil in operatieve mortaliteit tussen mannen en vrouwen (tabel 20). Uit de gegevens van deze tabel blijkt dat de leeftijd niet verantwoordelijk kan worden gesteld voor dit verschil.

Tabel 19 toont tevens dat een hogere operatieve mortaliteit werd gevonden na coloninterposities ten opzichte van buismaagreconstructies; bij voorbestraalde patiënten ten opzichte van niet-voorbestraalde patiënten en bij localisatie van de tumor in de thoracale slokdarm ten opzichte van die in het gastro-oesophageale overgangsgebied. Deze verschillen waren echter niet significant. Toch werd aan deze drie parameters nader aandacht geschonken omdat het van praktisch belang is te weten welke factor de meeste invloed op de operatieve mortaliteit zou kunnen hebben. Deze factoren dienen in verband met elkaar te worden beoordeeld omdat patiënten met een tumor in de thoracale oesophagus vaker werden voorbestraald en vaker een coloninterpositie ondergingen. Daarom werd van elk van deze drie parameters de operatieve mortaliteit berekend in relatie met de andere twee parameters (tabel 21, 22 en 23).

parameter		n op.mort. / n gehele groep	significantie
alle patiënten		35/179=19,6%	
	♂	31/133=23%	p < 0,05
	♀	4/46 = 9%	
histologie	plav.celca	12/68 =18%	niet sign.
	adenoca	17/96 =18%	
	ongediff.ca	5/13 =38%	
	mucoep.ca	1/2	
localisatie	thor.oes.	22/90 =24%	niet sign.
	g.o.o.g.*	13/89 =15%	
voorbestraling	wel	24/105=23%	niet sign.
	niet	11/74 =15%	
dosis voorbestraling	≤ 20Gy	3/14 =21%	niet sign.
	≥ 30Gy	21/91 =21%	
reconstructiemethode	colonint.	25/105=24%	niet sign.
	buismaag	6/56 =11%	
	andere	3/14	
ervaring operateur	0-20	23/89 =26%	p < 0,05
	≥ 20	11/86 =13%	

*gastro-oesophageale overgangsgebied

tabel19: Operatieve mortaliteit bij patiënten die een resectie ondergingen.

	gehele groep	postop. overleden
♂	62,4jr.	65,6jr.
♀	64,0jr.	69,5jr.

tabel20: Gemiddelde leeftijd van patiënten die een resectie ondergingen en van de postoperatief overleden patiënten, gedifferentieerd naar geslacht.

	totaal	voorbestraling		localisatie	
		wel	niet	thor.oes.	g.o.o.g.
colon-interpositie	25/105=24%	21/88=24%	4/17=24%	19/75=25%	6/30=20%
buismaag-reconstructie	6/56=11%	0/9=0%	6/47=13%	2/10=20%	4/46=9%

tabel21: Operatieve mortaliteit na colon interpositie en na buismaag reconstructie, gedifferentieerd naar voorbestraling van de patiënt en localisatie van de tumor.

Tabel 21 toont dat slokdarmreconstructies met een coloninterpositie altijd gepaard gingen met een hoge mortaliteit, ongeacht de localisatie van de tumor of preoperatieve radiotherapie van de patient.

	totaal	voorbestraling		reconstructie	
		wel	niet	colon int.	buismaag
thoracale oesophagus	22/90=24%	19/77=25%	3/13=23%	19/75=25%	2/10=20%
g.o.o.g.	13/89=15%	5/28=18%	8/61=13%	6/30=20%	4/64=9%

tabel22: Operatieve mortaliteit van patiënten met een tumor in thoracale oesophagus en in het gastro-oesophageale overgangsgebied, gedifferentieerd naar voorbestraling van de patiënt en reconstructie methode.

Uit tabel 22 blijkt dat resectie van een tumor in de thoracale oesophagus een hogere mortaliteit gaf dan bij localisatie in het gastro-oesophageale overgangsgebied. Preoperatieve radiotherapie van de patient of de gevolgde reconstructieprocedure leken van minder belang.

	totaal	localisatie		reconstructie	
		thor.oes.	g.o.o.g.	colonint.	buismaag
wel voorbestraald	24/105=23%	19/77=25%	5/28=18%	21/88=24%	0/9 = 0%
niet voorbestraald	11/74 =15%	3/13=23%	8/61=15%	4/17=24%	6/47=13%

tabel23: Operatieve mortaliteit van wel en van niet voorbestraalde patiënten, gedifferentieerd naar localisatie van de tumor en reconstructie methode.

Uit de gegevens van tabel 23 blijkt dat bij voorbestraalde patienten soms wel en soms niet een hogere operatieve mortaliteit gevonden werd dan bij niet-voorbestraalde patienten. Preoperatieve radiotherapie lijkt derhalve van minder invloed op de operatieve mortaliteit dan de localisatie van de tumor of de gevolgde reconstructieprocedure.

Om een mogelijke invloed van de leeftijd op de hogere operatieve mortaliteit na een coloninterpositie te bepalen werd ook van deze twee factoren het onderling verband onderzocht. De gegevens zijn weergegeven in tabel 24, waaruit blijkt dat niet de leeftijd de oorzaak is van de hogere mortaliteit na coloninterposities ten opzichte van buismaagreconstructies.

	gehele groep	postop. overleden
colonint.	60jr.	63jr.
buismaag	66jr.	74jr.

tabel24: Gemiddelde leeftijd van patiënten die een resectie ondergingen en van de postoperatief overleden patiënten, gedifferentieerd naar reconstructie methode.

8.6. Overlevingsgegevens

8.6.1. Overlevingsgegevens van alle patienten uit het onderzoek

Van de 265 onderzochte patienten verdween slechts één uit de follow-up. De patient met de kortste follow-up bleek 14 maanden, die met de langste follow-up 108 maanden voor het afsluiten van het onderzoek te zijn behandeld. De actuariële vijf-jaars overleving van de 264 patienten die konden worden vervolgd was 8%. Die der vrouwen was 14%, die der mannen 5% (figuur 3).

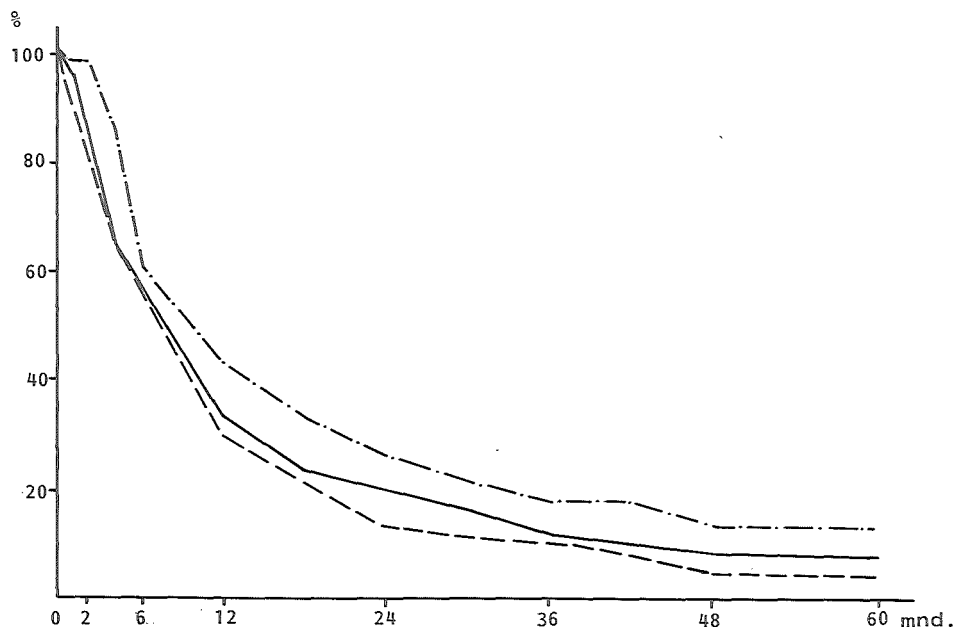


fig. 3 Actuariële overleving van alle patienten (—), van mannen (---) en van vrouwen (-.-)

Patienten met een plaveiselcelcarcinoom hadden een betere overleving dan die met een adenocarcinoom (13% resp. 4%). Patienten met lymfkliermetastasen hadden een aanzienlijk slechtere overleving (2%) dan zonder (12%); bij metastasering op afstand werd dit verschil nog duidelijker. Een verband tussen tumorlengte en de overleving kon niet worden aangetoond. In tabel 25 zijn deze overlevingspercentages vermeld, waarbij de significantie van de verschillen tevens is aangegeven.

De patienten die wel een resectie ondergingen hadden een actuariële vijfjaars overleving van 11.5%, terwijl deze 0% was bij de patienten bij wie van een resectie werd afgezien (figuur 4).

parameter	(n)	5-jrs. overl.	significantie
alle patiënten	(264)*	8%	
♂	(194)*	5%	$p < 0,05$
♀	(70)	14%	
plaveiselcel- carcinoom	(96)	13%	$0,01 < p < 0,05$
adenocarcinoom	(143)	4%	
ongedifferentieerd carcinoom	(22)*	12%	
mucoepidermoid- carcinoom	(2)	0%	
≤ 1wervel	(45)	9%	niet sign.
1-2wervels	(107)	8%	
≥ 2wervels	(63)	5%	
onbekend	(79)*	2%	
N ₀	(153)	12%	$0,01 < p < 0,05$
N ₊	(111)*	2%	
M ₀	(194)	11%	$p < 0,001$
M ₁	(70)*	0%	

*1patiënt uit follow-up verdwenen

tabel25: % Actuariële 5-jaarsoverlevingen van alle patiënten uit het onderzoek.

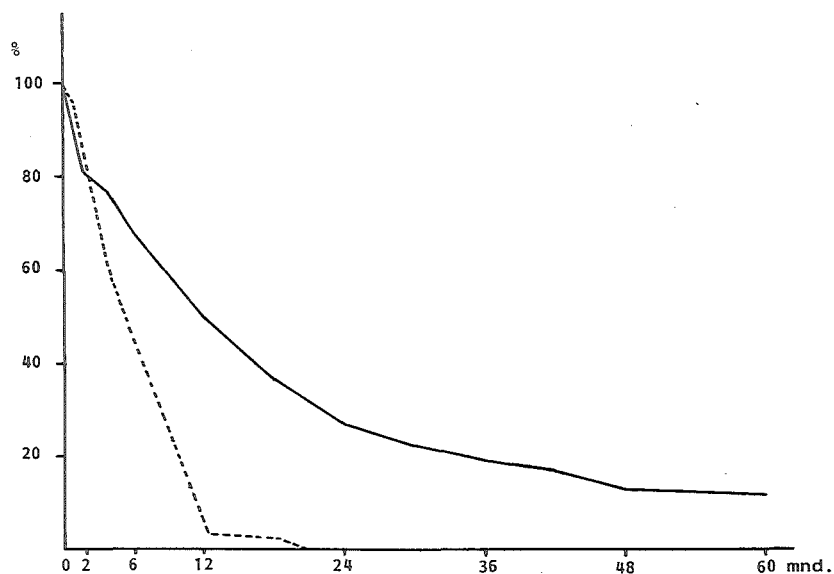


fig. 4 Actuariële overleving van patiënten die wel (—) en van patiënten die geen resectie ondergingen (---).

8.6.2. Overleving van de patienten die geen resectie ondergingen

Van de 86 patienten die geen resectie ondergingen was één uit de follow-up verdwenen. De overige 85 bleken allen te zijn overleden. De mediane overleving was 4.6 maanden (0 - 21 maanden).

Patienten bij wie een ingreep ter palliatie van slikklachten was verricht hadden een mediane overleving van 2.5 maanden (0 - 11 maanden).

Van patienten bij wie geen palliatieve ingreep was verricht was de mediane overleving 6.2 maanden (0 - 21 maanden).

De korte overlevingsduur was de reden dat van deze 86 patienten verder geen gegevens werden onderzocht welke van invloed op de overleving zouden kunnen zijn.

8.6.3. Overlevingsgegevens van patienten die wel een resectie ondergingen

De 179 patienten bij wie wel een resectie was verricht hadden een follow-up duur van 14 - 108 maanden. De vijf-jaars overleving van alle 179 patienten was 11.5%, die der mannen 8%, die der vrouwen 22% (figuur 5).

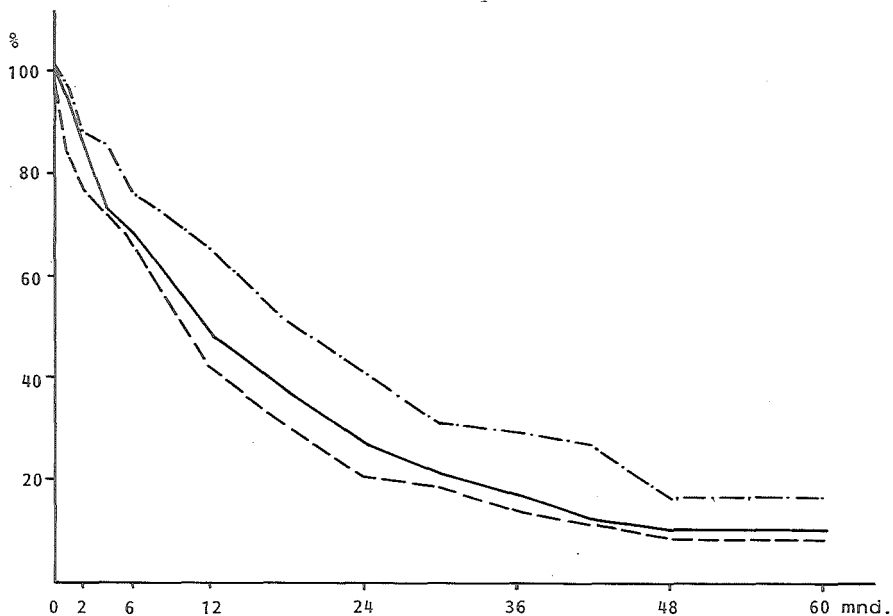


fig. 5 Actuariële overleving van patienten die een resectie ondergingen: van alle patienten (—), van mannen (---) en van vrouwen (-.-).

parameter	(n)	5-jrs. overl.	significantie
alle gereseceerden	(179)	12%	
♂	(133)	8%	p < 0.01
♀	(46)	22%	
plaveiselcel- carcinoom	(68)	19%	0,01 < p < 0,05
adenocarcinoom	(96)	6%	
ongedifferentieerd carcinoom	(13)	24%	
mucoepidermoid- carcinoom	(2)	0%	
voorbestraald	(105)	15%	p < 0,05
niet voorbestraald	(74)	5%	
thoracale oesophagus (90)		14%	niet sign.
gastro-oesophageale overgangsgebied (89)		9%	
≤ 1wervel	(29)	14%	niet sign.
1-2wervels	(77)	18%	
≥ 2wervels	(36)	8%	niet sign.
onbekend	(37)	3%	
N ₀	(97)	19%	0,001 < p < 0,01
N ₊	(82)	3%	
M ₀	(168)	12%	niet sign.
M ₁	(11)	0%	

tabel26: % Actuariële 5-jaarsoverlevingen van 179 patiënten
bij wie de tumor werd gereseceerd.

Tabel 26 geeft de vijf-jaars overlevingspercentages, gedifferentieerd naar geslacht, histologie, voorbestraling, tumorgrootte, - localisatie en -uitbreiding. Statistisch significante verschillen werden alleen gevonden bij differentiatie naar geslacht, histologie en voorbestraling. De vijf-jaars overleving van patienten met een tumor in de thoracale slokdarm was met 14% weliswaar duidelijk beter dan die van patienten met een carcinoom in het gastro-oesophageale overgangsgebied (8%), maar dit verschil was niet significant. In tabel 27 wordt een aantal van deze gegevens nog eens schematisch getoond.

	voor- bestraling	plaveiselcel- carcinoom	adeno- carcinoom	overige	
thoracale oesophagus	+	19%	x	x	14%
	-	x	0%	x	
gastro- oesophageaal overgangs- gebied	+	x	8%	x	9%
	-	x	7%	x	
	+15% 5% -	19%	6%	x	

x=te weinig patiënten

tabel27: Actuariële 5-jaars overleving naar localisatie, histologie en voorbestraling van 179 patiënten bij wie een resectie werd verricht.

De indicatie tot voorbestraling was afhankelijk van de histologie en de localisatie van de tumor. Derhalve werden de vijf-jaars overlevingen eveneens berekend naar histologie en/of localisatie en/of voorbestraling (tabel 28). Statistisch significante verschillen werden nu niet meer aangetoond omdat de aantallen patiënten in de onderscheiden groepen veelal te klein werden. Bij patiënten met een voorbestraald plaveiselcelcarcinoom werd weliswaar de beste overleving bereikt, nl. 20%. Dit gegeven kan echter niet met andere parameters worden vergeleken door het ontbreken van een vergelijkbare groep patiënten.

parameter		(n)	5-jrs. overl.	significantie
plaveiselcelcarcinoom	met voorbestraling	(58)	20%	?
" "	zonder voorbestraling	(10)	x	
adenocarcinoom	met voorbestraling	(39)	7%	niet sign.
" "	zonder voorbestraling	(57)	5%	
ongediff. carcinoom	met voorbestraling	(7)	28%	?
" "	zonder voorbestraling	(6)	x	
thoracale oesophagus	met voorbestraling	(77)	17%	?
" "	zonder voorbestraling	(13)	x	
g.o.o.g.*	met voorbestraling	(28)	12%	niet sign.
" "	zonder voorbestraling	(61)	8%	
plaveiselcelca in thor.oes.	met voorbestraling	(56)	19%	?
" " "	zonder voorbestraling	(5)	x	
plaveiselcelca in g.o.o.g.	met voorbestraling	(2)	x	?
" " "	zonder voorbestraling	(5)	x	
adenoca in thor.oes.	met voorbestraling	(13)	x	?
" " "	zonder voorbestraling	(8)	0%	
adenoca in g.o.o.g.	met voorbestraling	(26)	8%	niet sign.
" " "	zonder voorbestraling	(49)	7%	

* gastro-oesophageale overgangsgebied
 x te weinig patiënten

tabel 28: %Actuariële 5-jaarsoverlevingen van 179 patiënten bij wie de tumor werd gereceerd.

8.6.4. Analyse van de overleving naar geslacht

Het verschil in overlevingspercentages tussen mannen en vrouwen werd nader geanalyseerd. De hogere operatieve mortaliteit bij mannen bleek niet verantwoordelijk voor dit verschil, aangezien ook van de 144 patienten die de operatie overleefden het actuariële overlevingspercentage der vrouwen (25%) significant beter bleek dan dat der mannen (10%) (figuur 6).

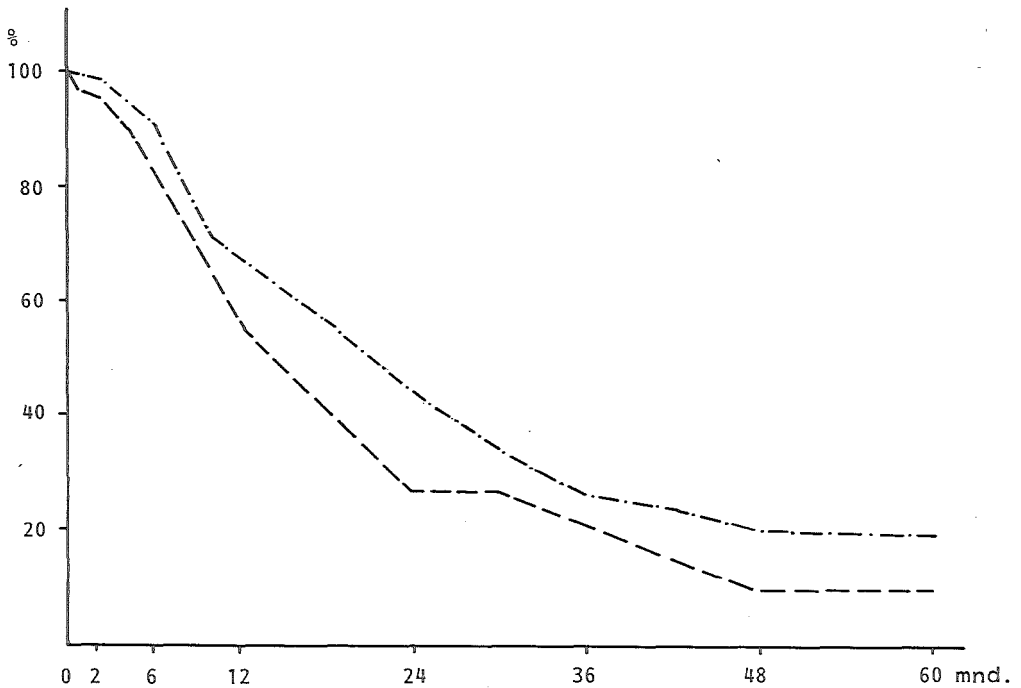


fig. 6 Actuariële overleving van mannen (—) en vrouwen (---) die de operatie overleefden.

Derhalve werden van de 102 mannen en 42 vrouwen die de ingreep overleefden een aantal gegevens kwantitatief vergeleken om te zien of een verschil in samenstelling tussen de groepen wellicht de reden was van het verschil in overleving (tabel 29).

Uit deze tabel blijkt dat bij vrouwen het plaveiselcelcarcinoom vaker voorkwam en dat (derhalve?) meer tumoren in de thoracale oesophagus waren gelocaliseerd. Daarom werd van de 56 overlevende patienten met een plaveiselcelcarcinoom de overleving van de mannen en vrouwen separaat berekend: de vijf-jaars overleving der vrouwen was 30%, die der mannen 11%. Dit verschil bleek statistisch significant, zodat niet de histologie doch het geslacht bepalend lijkt voor de overleving.

	♂ (n=102)	♀ (n=42)
leeftijd	61,5jr.	63,5jr.
plav.celca	34= 33%	22= 41%
adenoca	62= 61%	17= 52%
ongediff.ca	5= 5%	1= 2%
mucoep.ca	1= 1%	2= 5%
wel voorbestraald	56= 55%	25= 60%
niet voorbestraald	46= 45%	17= 40%
thor.oes.	38= 37%	21= 50%
g.o.o.g.*	64= 63%	21= 50%
≤1wervel	17= 17%	6= 14%
1-2wervels	43= 42%	19= 45%
≥2wervels	18= 18%	9= 21%
onbekend	24= 23%	8= 19%
N ₀	52= 51%	21= 50%
N ₊	50= 49%	21= 50%
M ₀	96= 94%	40= 95%
M ₁	6= 6%	2= 5%

*gastro-oesophageale overgangsgebied

tabel29: Mate van voorkomen van een aantal parameters bij mannen en vrouwen die de operatie overleefden.

8.6.5. Radicaliteit van de behandeling

Bij de 144 patienten die de operatie overleefden werd de mate van de radicaliteit van de resectie bestudeerd.

Bij het afsluiten van het onderzoek bleken 117 van deze 144 patienten te zijn overleden.

Bij 102 patienten werd de aanwezigheid van tumorweefsel ten tijde van het overlijden zeker of zeer waarschijnlijk geacht, op grond van de navolgende gegevens:

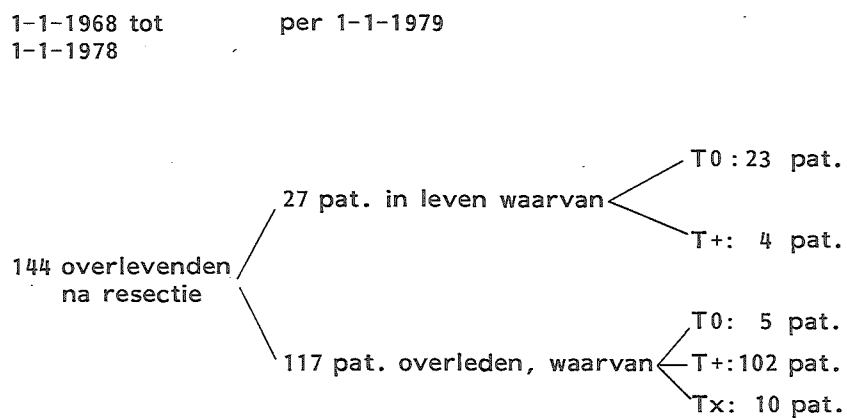
- bij 37 patienten werd de aanwezigheid van residu of recidief tumor of metastasen aangetoond middels cytologisch of histologisch onderzoek van materiaal, verkregen per punctie, bij laparotomie, endoscopie of obductie
- bij 24 patienten werd de aanwezigheid van tumorrecidief of metastasen waarschijnlijk gemaakt door middel van isotopenonderzoek van lever of skelet, bloedchemisch, röntgenologisch of endoscopisch onderzoek
- bij 26 patienten leidde uitsluitend het lichamelijk onderzoek en de klinische toestand van de patienten tot deze conclusie
- bij 3 patienten werd de informatie verkregen uit andere ziekenhuizen
- bij 12 patienten werd een irradicale resectie verricht. Geen van hen werd nabestraald, slechts twee kregen chemotherapie toen tumormetastasen op afstand al manifest waren. Derhalve werd van allen aangenomen dat zij ten tijde van hun overlijden niet vrij van tumorweefsel waren.

Bij tien patienten kon de doodsoorzaak niet worden achterhaald of kon geen informatie worden verkregen of deze patienten vrij van tumor waren ten tijde van hun overlijden.

Vijf patienten bleken bij hun overlijden vrij van tumorweefsel.

Zevenentwintig patienten waren bij het afsluiten van het onderzoek nog in leven. De kortste follow-up duur van hen was 14 maanden, de langste 108 maanden. Bij vier patienten konden metastasen in lever of skelet worden aangetoond. De overlevingsduur van hen bedroeg bij het afsluiten van het onderzoek resp. 14, 27, 33 en 46 maanden. De overige 23 patienten bleken vrij van tumor. Zes van hen bereikten een overleving van vijf jaar of meer.

Derhalve kan worden gesteld dat bij het afsluiten van het onderzoek op 1-1-1979 van de 144 patienten die na resectie het ziekenhuis levend verlieten, er 28 vrij van tumor waren, dat bij 106 van hen naderhand tumor-groei kon worden aangetoond, terwijl bij tien patienten over de radicaliteit van de resectie geen zekerheid kon worden verkregen (figuur 7).



T0 : vrij van tumor
T+ : tumor weefsel aanwezig
Tx : tumorgroei onbekend

fig.7 Aanwezigheid van tumorweefsel per 1-1-1979 bij 144 patiënten die tussen 1-1-1968 in 1-1-1978 een resectie overleefden.

Hoofdstuk 9

DISCUSSIE

9.1. Algemene gegevens*9.1.1. Patientengegevens: aantal, geslacht en leeftijd*

Van de in dit onderzoek beschreven patienten bleek de gemiddelde leeftijd, de leeftijdsopbouw en de gemiddelde leeftijd van mannen en vrouwen in overeenstemming met die uit de literatuur (Pearson 1966, McKeown 1973, Nelson 1974, Appelqvist 1977, Yang 1980).

Het aantal mannen met slokdarmkanker bleek iets hoger te zijn dan in het algemeen in Nederland wordt gevonden (CBS 1980). Dit vindt waarschijnlijk zijn oorzaak in het betrekken van de adenocarcinomen van het gastro-oesophageale overgangsgebied in het onderzoek aangezien deze tumoren bij mannen vaker worden aangetroffen dan bij vrouwen (MacDonald 1972, Poleynard e.a. 1977, Danoff e.a. 1978).

De toename van het aantal patienten in de eerste jaren van het onderzochte decennium is wellicht een gevolg van het beter gaan functioneren van de Rotterdamse werkgroep oesophagustumoren. In dezelfde periode werd weliswaar landelijk ook een toename van het aantal patienten gezien, maar deze was geleidelijker en minder uitgesproken (Hoogendoorn 1978). Hoewel de periode van het onderzoek tot 1978 liep, is inmiddels gebleken dat in de periode 1978 tot en met 1981 het aantal patienten dat een resectie onderging resp. 25, 32, 35 en 51 per jaar bedroeg. Dit houdt in dat in het decennium 1972-1982 gemiddeld 35 patienten per jaar in het A.Z.R.-Dijkzigt een resectie van de slokdarm wegens een maligniteit ondergingen.

9.1.2. Predisponerende factoren

Het aantal patienten bij wie een reflux oesophagitis was beschreven, was lager dan op grond van de literatuurgegevens zou mogen worden verwacht (MacDonald 1972, Hawe e.a. 1975).

Een verklaring hiervoor kan zijn dat het hier een retrospectief onderzoek betreft, waardoor de anamnestiche gegevens in de klinische statussen niet altijd compleet waren.

In hoofdstuk 2 werd reeds vermeld dat achalasie of een chemisch beschadigde slokdarm predisponeert tot het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom in dit orgaan. In de literatuur over de behandeling van oesophaguscarcinomen wordt slechts door enkele auteurs aan het voorkomen van deze predisponerende factoren aandacht besteed. Zo vonden Belsey en Hiebert (1974) bij 198 patienten met een midoesophageaal carcinoom in drie gevallen een achalasie en vond Appelqvist (1975) bij 89 patienten met slokdarmkanker in zes gevallen een strictuur door loogverbranding.

Van de in dit proefschrift beschreven 97 patienten met een plaveiselcelcarcinoom bleek bij twee patienten een strictuur na loogverbranding en bij twee patienten een achalasie te bestaan. Hoewel deze getallen klein zijn, zijn deze bevindingen in overeenstemming met die uit de literatuur. Vermeldenswaard is dat bij ruim 90 patienten die tussen 1970 en 1982 in het A.Z.R.-Dijkzigt werden behandeld wegens een achalasie tot nu toe geen oesophaguscarcinomen werden vastgesteld. Dit kan echter een gevolg zijn van de betrekkelijk korte follow-up duur van deze patienten.

9.2. Tumorgegevens en diagnostiek

9.2.1. Histologie en localisatie van de tumor

Het adenocarcinoom werd opvallend vaak gediagnostiseerd, nl. bij 54% van de onderzochte patienten. Dit lijkt vooral een gevolg van het feit dat patienten met een tumor in het gastro-oesophageale overgangsgebied in het onderzoek waren betrokken: 72% van de adenocarcinomen was aldaar gelocaliseerd. Van de overige 28% was het merendeel, nl. 26% in de distale slokdarm gelegen. Bij slechts drie patienten (2%) werd een adenocarcinoom in de bovenste thoracale slokdarm gevonden. Bij één van hen werd bij obductie oraal en aboraal van de tumor normaal plaveiselcelepitheel gevonden zodat geen sprake was van een carcinoom in een Barrett-oesophagus. Bij de andere twee kon hierover geen uitsluitsel worden verkregen.

Het plaveiselcelcarcinoom bleek hierna het meest frequent voor te komen, nl. bij 37% van de patienten. Aangezien dit de meest voorkomende tumor in de thoracale oesophagus is, is deze bevinding niet verrassend.

Van de 23 patienten (8%) met een ongedifferentieerd carcinoom werd dit bij 20 van hen in de distale oesophagus of gastro-oesophageale overgangsgebied aangetroffen.

Van de zeldzame vormen van oesophaguscarcinomen kwam in het onderzoek alleen het mucoepidermoidcarcinoom bij twee patienten voor. Deze waren resp. in de bovenste thoracale oesophagus en gastro-oesophageale overgangsgebied gelocaliseerd. Deze bevindingen zijn eveneens in overeenstemming met de literatuurgegevens (Raphael e.a. 1966, Lortat-Jacob e.a. 1968, Turnbull e.a. 1973, Danoff e.a. 1978).

9.2.2. Betekenis van de TNM-indeling

Uit de grote verschillen tussen de preoperatieve, klinische beoordeling van de tumoruitbreiding volgens de TNM-indeling en de naderhand gebleken chirurgische en histologische bevindingen is te concluderen dat dit systeem voor het oesophaguscarcinoom van weinig waarde is voor het doen van uitspraken in de preoperatieve fase over de tumoruitbreiding of de levensverwachting van de patient. Met name voor de locale tumoruitbreiding (T) en regionale lymfkliermetastasen (N) is het niet verwonderlijk dat de pre- en postoperatieve bevindingen weinig overeenstemming toonden omdat maligne tumoren in de thoracale oesophagus of het hiatusgebied en hun locale metastasen moeilijk toegankelijk zijn voor diagnostiek.

metastasen op afstand: dat in dit onderzoek zoveel patienten met metastasen op afstand voorkomen komt doordat pas in een latere fase van het onderzoek de proeflaparotomie vervangen werd door minder invasieve technieken. Van de 71 patienten met metastasen op afstand werden deze bij 64 patienten in de buikholte gevonden. Deze waarneming is van belang omdat van ruim de helft van de patienten met metastasen ($38/71 = 54\%$) de primaire tumor in de thoracale oesophagus was gelocaliseerd. Metastasering geschiedt kennelijk gemakkelijker in abdominale richting, hetgeen ook blijkt uit de waarnemingen

van o.a. McKeown (1973) en Akiyama e.a. (1981).

Wanneer het therapeutisch beleid zodanig is dat bij metastasen op afstand van een resectie wordt afgezien - een beleid dat door de Rotterdamse werkgroep oesophagustumoren wordt gevoerd - verdient het aanbeveling om bij dergelijke thoraco-abdominale operaties altijd te beginnen met de abdominale fase.

Tenslotte kan opgemerkt worden dat een classificatie volgens een TNM-systeem voor tumoren in het gastro-oesophageale overgangsgebied van weinig waarde is zolang geen eensluidend antwoord bestaat op de vraag of deze als maag- dan wel als slokdarmtumoren moeten worden beschouwd.

9.2.3. Betekenis van de tumorlengte

Het door een aantal auteurs gevonden verband tussen tumorlengte en metastasen kon in dit onderzoek niet worden bevestigd (Siewert e.a. 1977, Earlam en Cunha-Melo 1980). Bij kleine tumoren werden juist vaker metastasen gevonden dan bij grotere tumoren (tabel 7). De waarde van deze waarneming is echter betrekkelijk, omdat bij 20% van de patienten de tumorlengte niet kon worden achterhaald.

Wel bleek uit het onderzoek dat - conform de literatuur - bij adenocarcinomen vaker metastasen werden gevonden dan bij plaveiselcelcarcinomen (tabel 8 en 9) (Miller 1962, Siewert e.a. 1977).

9.2.4. Betekenis van afwijkingen in de as-stand van de oesophagus

Uit het onderzoek is gebleken dat de door Akiyama (1972) beschreven afwijkingen in de as-stand van de oesophagus onvoldoende informatie verschaffen over de mate van resectabiliteit van een oesophagustumor. Dit diagnosticum lijkt derhalve weinig bruikbaar voor het vaststellen van het therapeutisch beleid bij patienten met een oesophaguscarcinoom.

9.2.5. Betekenis van bronchoscopie, carinapunctie en laryngoscopie

Uit dit onderzoek kunnen geen conclusies worden getrokken over de waarde van een preoperatieve bronchoscopie, een indirecte laryngoscopie of het

cytologisch onderzoek van een carinapunctaat. Doorgroei van tumorweefsel in de luchtwegen of uitval van één der nervi recurrentes door lymfkliermetastasen was namelijk te allen tijde een contra-indicatie voor chirurgie. In het geanalyseerde materiaal werden deze afwijkingen dan ook niet beschreven. Bovendien werd in de operatieverslagen doorgaans geen beschrijving gevonden van eventuele tumorgroei of lymfkliermetastasen ter plaatse van de grote luchtwegen.

9.3. Radiotherapie

Als één van de voordelen van preoperatieve radiotherapie wordt genoemd dat hierdoor het tumorvolume kan verminderen (Nickson en Glicksman 1966, Ellis en Salzman 1977, Trott en Hug 1979, Hambraeus 1981). Een dergelijk effect van voorbestraling werd in de praktijk wel waargenomen maar in dit onderzoek niet geobjectiveerd.

Een door Nickson en Glicksman (1966) verondersteld nadelig effect van voorbestraling op de resectie of de wondgenezing is in de praktijk niet gebleken: in de operatiegegevens van de geanalyseerde patienten werd nergens gewag gemaakt van technische problemen welke het gevolg zouden kunnen zijn van preoperatieve radiotherapie. Weliswaar bleek de operatieve mortaliteit van de voorbestraalde patienten hoger dan van de niet-voorbestraalde patienten maar deze verschillen waren niet significant. Bovendien wettigen de gegevens uit de tabellen 21 - 23 de veronderstelling dat niet de voorbestraling doch andere factoren verantwoordelijk zijn voor deze verschillen. De dosis van de preoperatieve radiotherapie bleek evenmin van invloed op de operatieve mortaliteit.

9.4. Chirurgische behandeling

9.4.1. Operabiliteit, resectabiliteit en curabiliteit

Voor de beoordeling van de resultaten van chirurgische therapie van het slokdarmcarcinoom is het van belang te weten welke patienten voor een

operatie in aanmerking komen, m.a.w. wat onder een operabele patient werd verstaan. Weliswaar wordt in het algemeen met operabiliteit een (pre-operatief) oordeel over de *patient* gegeven en met resectabiliteit een (per-operatief) oordeel over de *tumor*, maar of een operabele patient ook een operatie en resectie zal ondergaan is een beleidsbeslissing waarover in de literatuur zeker geen uniformiteit bestaat:

- door voorstanders van palliatieve chirurgie worden alle patienten geopereerd die enigerlei vorm van chirurgie lijken te kunnen doorstaan (Rubin 1974, Belsey en Hiebert 1974, Hankins e.a. 1977, Wong e.a. 1981). Het doel van de operatie is dan het overbruggen van de geobstrueerde slokdarm, waarbij de tumor niet altijd gereseceerd wordt.
- anderen opereren slechts die patienten bij wie resectie van de tumor mogelijk lijkt, ongeacht of hiermee een curatieve (c.q. radicale) dan wel een palliatieve (c.q. irradicale) resectie wordt bedoeld (Collis 1957, Belsey 1974, Marks e.a. 1976, Siewert e.a. 1977, Wu en Huang 1979, Piccone e.a. 1979).
- tenslotte besluit een aantal auteurs pas tot operatie wanneer een curatieve resectie mogelijk lijkt (Inberg e.a. 1974, van Houten en van Andel 1975, Parker en Gregorie 1976).

De meeste auteurs besluiten tot operatie wanneer resectie van de tumor technisch mogelijk lijkt. Volgens dit criterium blijkt ongeveer 50% van de patienten bij wie een oesophaguscarcinoom is gediagnostiseerd, voor operatie in aanmerking te komen. Van deze 50% blijkt peroperatief bij nog eens 30 à 40% van hen een radicale c.q. curatieve resectie niet mogelijk te zijn (Earlam en Cunha-Melo 1980, Akiyama e.a. 1981).

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek kan geen informatie geven over het aantal patienten dat primair inoperabel werd bevonden, aangezien alleen geopereerde patienten werden geanalyseerd. De gegevens van van Andel en medewerkers (1979) hebben betrekking op een deel van hetzelfde patientenmateriaal. De door hen gevonden operabiliteit van 41% van alle besproken patienten zal ook van toepassing zijn op de hier beschreven patientenserie.

Bovendien blijkt uit de meest recente gegevens van de Rotterdamse werkgroep oesophagustumoren dat van de 309 nieuwe patienten die in de periode 1978 - 1982 werden besproken, preoperatief 46% curatief resectabel werd geacht.

Bij 86 van de 265 patienten uit het onderzoek (32%) bleek tijdens de operatie alsnog dat een curatieve resectie niet mogelijk was. Dit percentage is derhalve in overeenstemming met bovengenoemde bevindingen van andere auteurs. Echter, een lager percentage zou meer in overeenstemming zijn geweest met de verwachting, omdat voor de Rotterdamse werkgroep oesophagustumoren alleen die patienten voor operatie in aanmerking kwamen bij wie curatieve resectie haalbaar leek. Aangezien irresectabiliteit bij 70% van deze patienten berustte op metastasering op afstand is preoperatief onderzoek hiernaar kennelijk onvoldoende geweest. De redenen waarom toch een resectie werd verricht bij 11 patienten bij wie peroperatief metastasen op afstand werden aangetoond, zijn besproken in paragraaf 8.5.2.3.

Uit de recente gegevens van de Rotterdamse werkgroep oesophagustumoren blijkt ook dat het aantal patienten dat peroperatief niet curatief resectabel werd bevonden in de jaren 1978 - 1982 is gedaald tot 20%.

9.4.2. Vergelijking van gegevens van patienten die wel en die geen resectie ondergingen

In tabel 30 wordt een aantal gegevens van patienten die wel een resectie ondergingen vergeleken met die van patienten bij wie van resectie werd afgezien. Hieruit blijkt dat geen verschillen bestonden in gemiddelde leeftijd, geslachtsverhouding of histologische verdeling der tumoren.

In de groep patienten zonder resectie bleek de tumor vaker in de bovenste thoracale oesophagus gelocaliseerd. Ook werden in deze groep vaker grote tumoren en vaker metastasen op afstand aangetroffen. Dit laatste was te verwachten omdat metastasen op afstand één der redenen was om van resectie af te zien. Het aantal patienten met regionale lymfkliermetastasen bleek in deze groep daarentegen kleiner te zijn. Hierbij moet bedacht worden dat bij deze patienten niet beschikt kon worden over het histologisch onderzoek van een resectiepreparaat.

9.4.3. *Palliatio van slikkachten*

Uit de literatuur blijkt dat met palliatieve chirurgie weliswaar een goed herstel van de voedselpassage bereikt kan worden maar dat deze ingrepen gepaard gaan met een hoge mortaliteit (Belsey en Hiebert 1974, Hankins e.a. 1977). Voorstanders van deze palliatieve chirurgie stellen zich op het standpunt dat het waarborgen van de kwaliteit van het leven van voldoende belang is om de operatierisico's aanvaardbaar te maken (Ong 1975, Welvaart 1977, Wong e.a. 1981).

Naar de mening van anderen zijn deze ingrepen echter niet geïndiceerd gezien de hoge operatieve mortaliteit en de beperkte levensverwachting (Just-Viera en Silva 1975, Keminger en Roka 1976). Door de Rotterdamse werkgroep oesophagustumoren wordt dit standpunt gedeeld. Dit wordt ondersteund door de gebleken operatieve mortaliteit van bijna 20% bij patiënten die wel een resectie ondergingen en een mediane overleving van slechts 4.6 maanden bij patiënten die geen resectie ondergingen.

9.4.4. *Complicaties*

Uit het onderzoek bleek dat naadlekkage en pulmonale problemen qua frequentie en mortaliteit de ernstigste complicaties waren. Dit stemt overeen met de ervaringen van vele auteurs (Maillard e.a. 1969, Inberg e.a. 1974, Appelqvist e.a. 1977, Ong e.a. 1978, Conti e.a. 1979).

naadlekkage: in alle gevallen was de oesophagus minstens 5 cm proximaal van de bovengrens van de tumor geresecteerd, zodat alle anastomosen in het mediastinum lagen. Desondanks had minder dan de helft der naadlekkages een dodelijke afloop. Deze bevinding is in tegenspraak met de stelling van Welvaart dat naadlekkage in de thorax tot de dood leidt (Welvaart 1977). Wel was opvallend dat naadlekkages na een coloninterpositie aanzienlijk vaker (maar ook slechts in de helft der gevallen) dodelijk verliepen dan na de buismaagreconstructies.

pulmonale complicaties: een eventueel verband tussen aspiratie-pneumonie en de aard van de reconstructie of een drainageprocedure van de pylorus kon door onvolledige gegevens niet worden achterhaald.

passagestoornissen: passagestoornissen in de proximale tractus digestivus

kwamen in dit onderzoek frequent voor maar hadden een mild verloop.

pylorusplastiek: complicaties ten gevolge van of na een pylorusplastiek kwamen minder vaak voor dan complicaties, welke een gevolg waren van het achterwege laten van een pylorusplastiek. Bovendien waren de symptomen van een pylorusstenose ernstiger en bij de helft van deze patienten was een reïnterventie noodzakelijk. Bij patienten bij wie de pylorusfunctie was geëlimineerd ontstond nagenoeg even vaak een naadlekkage als bij patienten bij wie dit achterwege was gelaten, zodat een mogelijk verband tussen deze twee factoren niet uit het onderzoek is gebleken. Uit deze gegevens kan derhalve worden geconcludeerd dat een drainage-procedure van de pylorus na een oesophagusresectie wel is geïndiceerd.

Slechts bij vier patienten bleek een tumorrecidief verantwoordelijk voor de passagestoornissen. Wellicht is een dergelijk recidief vaker opgetreden zonder dat dit aanleiding gaf tot slikklachten. Endoscopisch naonderzoek werd namelijk niet systematisch verricht zodat over de frequentie van rest- of recidief tumor geen exacte informatie bestaat.

nabloedingen: deze kwamen weliswaar weinig voor, maar hadden een hoge mortaliteit. In alle gevallen werd de diagnose gesteld en kon de bloeding al dan niet chirurgisch tot staan worden gebracht. Echter de daarna optredende complicaties leidden bij vijf van de tien patienten met een nabloeding tot het overlijden.

chylothorax: ook een chylothorax kwam weinig voor, maar de hoge mortaliteit van deze complicatie is in overeenstemming met de ervaring van anderen en noopt tot agressieve behandeling (Lam e.a. 1979).

9.4.5. Operatieve mortaliteit

Uit de gegevens over de operatieve mortaliteit blijkt dat alleen statistisch significante verschillen werden gevonden bij differentiatie naar geslacht en naar ervaring van de operateur.

De operatieve mortaliteit bij mannen bleek tweeënhalf keer zo hoog als bij vrouwen. Ook andere auteurs zagen een dergelijk verschil, zonder hiervoor een oorzaak te kunnen aanwijzen (Miller 1962).

Operatie door een ervaren chirurg ging gepaard met een lagere operatieve mortaliteit dan resectie door een minder ervaren chirurg. Hoewel het voor de hand lijkt te liggen dat een grotere chirurgische ervaring tot een lagere operatieve mortaliteit zal leiden, wordt dit in de literatuur zelden ge-objectiveerd. Alleen uit de publicaties van Ong en Kwong (1969), Parker e.a. (1970), Collis (1971) en McKeown (1976) blijkt dat een toename van het aantal door hen verrichte operaties gepaard ging met een daling van de operatieve mortaliteit.

9.5. Behandelingsresultaten

Wanneer de behandelingsresultaten van alle patienten worden beschouwd blijkt dat de hoogste overlevingspercentages werden bereikt bij vrouwen, bij patienten met een plaveiselcelcarcinoom en bij patienten zonder metastasen in lymfklieren of elders. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met de gegevens uit de literatuur.

Zo werden na chirurgische therapie ook betere resultaten bij vrouwen beschreven door Beattie en Goodner (1967), Younghusband en Aluwihare (1970) en Buck en Fletcher (1973). De veronderstelling dat dit een gevolg zou kunnen zijn van een lagere operatieve mortaliteit bij vrouwen wordt niet ondersteund door de bevindingen van Beatty e.a. (1974) en Pearson (1981). Zij vonden na uitsluitend radiotherapie ook een hoger overlevingspercentage bij vrouwen.

In het eigen onderzoek konden geen oorzaken worden gevonden voor het verschil in behandelingsresultaat tussen de geslachten. Met name bleek dat de lagere operatieve mortaliteit bij vrouwen of het hoger percentage plaveiselcelcarcinomen bij vrouwen hiervoor niet verantwoordelijk kon worden gesteld.

Dat bij patienten met een plaveiselcelcarcinoom de behandelingsresultaten beter waren dan bij patienten met andere carcinomen is ook in overeenstemming met de bevindingen van andere auteurs (Younghusband en Aluwihare 1970, Teitler e.a. 1975, Webb en Busuttil 1978).

Het gevonden verschil in overlevingspercentages tussen patienten met en

zonder lymfkliermetastasen ten gunste van de laatsten lijkt voor de hand te liggen en werd ook aangetoond door o.a. Miller (1962), Wu en Huang (1979) en Akiyama e.a. (1981). Een dergelijk verschil kon door Teitler e.a. (1975) echter niet worden aangetoond. Ook de bevindingen van Just-Viera en Silva (1975) en Kinoshita e.a. (1978) doen een verband tussen lymfkliermetastasen en overleving betwijfelen.

Door de meeste onderzoekers werden de slechtere resultaten van de therapie gezien naarmate een tumor groter was. Een dergelijk verband kon in het onderzoek niet worden aangetoond: weliswaar waren de resultaten slechter naarmate de tumor langer was maar de verschillen waren statistisch niet significant. Een verklaring voor deze bevinding kan zijn dat van zoveel patiënten de gegevens over de tumorlengte niet konden worden achterhaald.

De resultaten van de 179 patiënten die wel een resectie ondergingen zijn het meest relevant voor de beoordeling van het gevoerde beleid.

De vijf-jaars overleving van deze patiënten was 12%. Dit resultaat is vergelijkbaar met dat van andere centra (tabel 1 en 2) maar zeker niet beter.

De betere vijf-jaars overleving bij de voorbestraalde patiënten met een plaveiselcelcarcinoom kwam ook in deze groep tot uiting. Het aantal patiënten met een plaveiselcelcarcinoom dat niet was voorbestraald was echter te klein om een vergelijking toe te staan.

Bij patiënten met een adenocarcinoom waren de resultaten met en zonder voorbestraling even slecht. Hoewel ook het ongedifferentieerd carcinoom gunstig leek te reageren op preoperatieve radiotherapie en resectie waren ook hier de aantallen patiënten te klein om dit te staven (tabel 28).

Wanneer alle patiënten uit het onderzoek worden beschouwd blijkt het volgende:

- van 265 operabel geachte patiënten werd bij 86 peroperatief van resectie afgezien. De mediane overleving van hen was 4,6 maanden.
- van de 179 patiënten die wel een resectie ondergingen overleefden 35 patiënten de ingreep niet (operatieve mortaliteit 19,6%). De actuariële

vijf-jaars overleving was het hoogst bij patiënten met een voorbestraald plaveiselcelcarcinoom, nl. 20%.

		geen resectie (n=86)				wel resectie (n=179)				
leeftijd		62,9jr. ♂ 63,3jr. ♀ 61,7jr. ♂: ♀ 2,9:1				62,8jr. ♂ 62,4jr. ♀ 64,0jr. ♂: ♀ 2,6:1				
histologie en localisatie			plav. celca	adeno ca	overige	totaal	plav. celca	adeno ca	overige	totaal
	prox. thor. oes.		12%	1%	1%	14%	6%	1%	1%	8%
	dist. thor. oes.		17%	21%	3%	41%	28%	11%	3%	42%
	g.o.o.g.		5%	33%	7%	45%	4%	42%	4%	50%
	totaal		34%	55%	11%	100%	38%	54%	8%	100%
wel voorbestraald		58%				59%				
niet voorbestraald		42%				41%				
≤ 1wervel		19%				16%				
1-2wervels		35%				43%				
≥ 2wervels		31%				20%				
onbekend		15%				21%				
N ₀		65%				54%				
N ₊		35%				46%				
M ₀		30%				94%				
M ₁		70%				6%				

*gastro-oesophageale overgangsgebied

tabel30: Mate van voorkomen van een aantal parameters bij patiënten die niet en bij patiënten die wel een resectie ondergingen.

Hoofdstuk 10

CONCLUSIES EN SUGGESTIES

Door de retrospectieve opzet van het onderzoek kunnen hieruit slechts in beperkte mate conclusies worden getrokken. Toch kunnen op grond van de gegevens uit de literatuur en uit het onderzoek de in hoofdstuk 1 geformuleerde vragen wel worden beantwoord:

Uit de analyse van de chirurgische aspecten blijkt

- dat de maag de voorkeur verdient boven het colon ter vervanging van een gereseceerde slokdarm
- dat na oesophagusresectie altijd een ingreep ter eliminatie van de pylorusfunctie zou moeten worden verricht
- dat bij deze gecombineerde thoracale en abdominale operaties het raadzaam is om te beginnen met de laparotomie, wanneer het operatieve beleid afhankelijk is van de aanwezigheid van metastasen op afstand.

De uit het onderzoek gebleken resultaten van de behandeling tonen een opvallende overeenkomst met die van Earlam en Cunha-Melo (1980). Zij onderzochten de gegevens van 83783 patienten uit 122 publicaties en vonden na chirurgische therapie, al dan niet in combinatie met radiotherapie, een vijf-jaars overleving van gemiddeld 9% bij alle geopereerde patienten en van gemiddeld 12% bij de patienten die een resectie hadden ondergaan.

Hoewel de resultaten van preoperatieve radiotherapie en resectie beter waren dan van resectie alleen, mag uit de gegevens niet worden geconcludeerd dat combinatietherapie beter is omdat de groep niet-bestraalde patienten niet gelijkwaardig was aan de groep wel-bestraalde patienten. Wel kon worden geconcludeerd dat preoperatieve radiotherapie geen effect had op de behandelingsresultaten van patienten met een adenocarcinoom.

De beste behandelingsresultaten werden gevonden bij patienten met een plaveiselcelcarcinoom die preoperatieve radiotherapie en resectie hadden ondergaan.

Een verbetering van de behandelingsresultaten op lange termijn zou op drie manieren bereikt kunnen worden:

- a. vermindering van de mortaliteit ten gevolge van de therapie
- b. toepassing van een gegeneraliseerde vorm van therapie
- c. stellen van de diagnose in een vroeger stadium van de ziekte.

ad a. Resectie van de tumor lijkt een betere kans te bieden op eliminatie van de tumor dan radiotherapie. De winst van chirurgische therapie wordt echter teniet gedaan door een hoge operatieve mortaliteit. Een grotere chirurgische ervaring met dergelijke operaties blijkt een reële mogelijkheid te zijn om de operatieve mortaliteit te doen dalen. Daarom kan worden gesteld dat operatieve behandeling van slokdarmcarcinoom dient te worden verricht in een centrum waar voldoende ervaring met deze chirurgie kan worden opgebouwd.

ad b. Een aantal auteurs is van mening dat in de meeste gevallen het oesophaguscarcinoom al geen gelocaliseerde aandoening meer is op het moment dat de diagnose wordt gesteld (Rubin 1974, Rider 1974, Just-Viera en Silva 1975, Gary-Bobo e.a. 1978). Door enkelen wordt derhalve gesuggereerd om locale therapie te combineren met chemotherapie (Wieland en Hymmen 1977, Gary-Bobo e.a. 1978).

Op dezelfde gronden suggereren Rider (1974) en Fitzpatrick (1976) om het totale lichaam te bestralen in twee achtereenvolgende halve lichaamsbestralingen, om aldus reeds aanwezige metastasen op afstand te elimineren. De klinische mogelijkheden of resultaten van deze therapievormen zijn vooralsnog niet bekend.

ad c. De bovengenoemde motieven voor gegeneraliseerde therapie wijzen ook op het belang van de diagnostiek in een zo vroeg mogelijk stadium van de ziekte. De bevindingen van de "coordinating group for research on etiology of esophageal cancer" uit Noord-China (1975) ondersteunen dit: in gebieden

waar het oesophaguscarcinoom in extreem hoge mate voorkomt werd een systematisch bevolkingsonderzoek van de slokdarm verricht. Patienten bij wie aldus een carcinoom in situ of een carcinoom in een vroeg infiltratief stadium werd gevonden, ondergingen een resectie. De vijf-jaars overleving van hen bedroeg 90%. Gezien de beperkte mate van voorkomen van het oesophaguscarcinoom in Nederland zal een dergelijk bevolkingsonderzoek op praktische bezwaren stuiten. Wel zal enige winst geboekt kunnen worden wanneer het tijdsverloop tussen het begin van de klachten en het stellen van de diagnose verkort wordt maar deze winst is waarschijnlijk zeer gering.

Ten aanzien van een toekomstig beleid en onderzoek kunnen twee suggesties worden gedaan:

- a. het onderzoek naar de effectiviteit van gegeneraliseerde therapievormen dient te worden uitgebreid
- b. uitsluitel dient te worden verkregen of chirurgische therapie, al dan niet in combinatie met radiotherapie, gelijkwaardig of beter is dan uitsluitend radiotherapie.

ad a. Systematische toepassing van chemotherapie als onderdeel van de behandeling dient overwogen te worden. Hierbij zal ter discussie moeten worden gesteld of een therapeutisch beleid dat bestaat uit radiotherapie, gevolgd door resectie en chemotherapie, niet te belastend is voor de patient. Wanneer een aanvaardbare vorm van chemotherapie kan worden gevonden dient de effectiviteit ervan met betrekking tot de overleving op lange termijn in een prospectieve, gerandomiseerde trial te worden onderzocht.

ad b. Op theoretische gronden lijkt chirurgische therapie, voorafgegaan door radiotherapie, de beste kans op genezing te bieden aan patienten met een plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm bij wie curatieve resectie mogelijk is. Dit wordt echter niet bevestigd door klinische ervaringen. Daarnaast is het mogelijk dat uitsluitend radiotherapie bij dezelfde geselecteerde patientengroep dezelfde of betere resultaten zou geven. Dit is

evenmin aangetoond omdat een selectie naar curatieve resectabiliteit van de tumor nimmer was geïndiceerd voor patienten die radiotherapie zouden ondergaan.

Om de effectiviteit van deze therapievormen te kunnen vergelijken zou een prospectief, gerandomiseerd onderzoek aangewezen zijn. Het praktisch probleem hierbij is dat de chirurg peroperatief alsnog metastasen kan aantonen die voor de radiotherapeut verborgen blijven, waardoor beider patientenpopulaties niet meer gelijkwaardig zijn. Een tweede nadeel van een dergelijk onderzoek is dat het vele jaren zal vergen voordat voldoende vergelijkbare patienten behandeld en vervolgd zijn en conclusies kunnen worden getrokken. Een andere en wellicht snellere methode zou zijn om in één centrum uitsluitend radiotherapie toe te passen en in een ander centrum chirurgische therapie, al dan niet in combinatie met radiotherapie. De behandelingsresultaten van beide centra kunnen worden vergeleken, mits de resultaten worden gerelateerd aan alle patienten met een slokdarmcarcinoom die naar het desbetreffende centrum worden verwezen zodat selectie door therapievorm wordt voorkomen. Tevens dienen bij voorkeur alle patienten uit een dergelijke regio naar het centrum te worden verwezen om selectie door het verwijzingspatroon te voorkomen.

In Rotterdam wordt een dergelijke situatie thans zeer dicht benaderd. Een vergelijking van de resultaten van de door de Rotterdamse werkgroep oesophagustumoren toegepaste combinatie van radiotherapie, gevolgd door resectie, met de resultaten van een centrum waar uitsluitend radiotherapie wordt voorgestaan, is dan mogelijk. Een dergelijk onderzoek zou in Nederland goed uitvoerbaar zijn.

Hoofdstuk 11

SAMENVATTING

Tot het einde van de jaren '60 werden patienten uit Rotterdam en omgeving bij wie een oesophaguscarcinoom was vastgesteld meestal verwezen naar het Rotterdams Radio-Therapeutisch Instituut voor radiotherapie. Vanaf 1967 namen in het A.Z.R.-Dijkzigt de mogelijkheden tot chirurgische behandeling toe, waarna een samenwerking ontstond tussen betrokken specialisten van beide ziekenhuizen. Van alle nieuwe patienten met een oesophaguscarcinoom wordt sindsdien het beleid in gezamenlijk overleg bepaald. Dit onderzoek werd opgezet om de consequenties van de chirurgische therapie te onderzoeken.

Daartoe werden de gegevens geanalyseerd van 265 patienten die tussen 1-1-1968 en 1-1-1978 in het A.Z.R.-Dijkzigt een operatie hadden ondergaan wegens een carcinoom van de thoracale slokdarm of het gastro-oesophageale overgangsgebied. Bij 86 patienten werd de operatie tot een exploratie beperkt; 179 patienten ondergingen een resectie. Klinische en oncologische gegevens werden gerubriceerd; chirurgisch-technische gegevens, operatieve mortaliteit en overlevingsresultaten op langere termijn werden onderzocht. In het eerste hoofdstuk wordt de vraagstelling van het onderzoek geformuleerd waarna in het eerste deel van het proefschrift de gegevens uit de literatuur worden besproken en in het tweede deel het eigen onderzoek en de resultaten ervan worden behandeld.

Het tweede hoofdstuk gaat over algemene aspecten van het oesophaguscarcinoom. Gewezen wordt op de opvallende verschillen in de mate van voorkomen tussen gebieden welke betrekkelijk dicht bij elkaar zijn gelegen. Op predisponerende factoren als achalasie, loogverbranding van de slokdarm en met name de Barrett-oesophagus wordt nader ingegaan. De localisatie en histologische typering van het oesophaguscarcinoom worden belicht, waarbij aandacht wordt besteed aan de onduidelijkheden met betrekking tot het voorkomen van

het primaire adenocarcinoom in de slokdarm. Dit carcinoom komt waarschijnlijk vaker voor dan vroeger werd aangenomen.

In hoofdstuk 3 wordt een aantal aspecten van radiotherapie voor het oesophaguscarcinoom besproken, zoals historische ontwikkeling, huidige technieken en de complicaties ervan.

De resultaten van radiotherapie op lange termijn blijken zeer slecht te zijn: de vijf-jaars overleving komt zelden boven de 5%. De enige uitzondering hierop zijn de resultaten van Pearson die een vijf-jaars overleving van 20% vermeldde. Het falen van radiotherapie uit zich vooral in een hoog percentage locale recidieven.

In hoofdstuk 4 wordt nader ingegaan op de chirurgische behandeling van het oesophaguscarcinoom. Naast historische aspecten van resectie en reconstructie van de slokdarm worden de thans gangbare technieken beschreven. Voor reconstructie van de slokdarm wordt op het ogenblik meestal de maag toegepast hoewel het colon ook goed bruikbaar is gebleken. Het voordeel van toepassing van de maag zou zijn dat de reconstructieprocedure dan minder bewerkelijk is. Zowel met het colon als met de maag blijkt zonodig de mondbodem bereikt te kunnen worden en beide organen blijken retrosternaal of subcutaan te kunnen worden gesitueerd.

Voor een curatieve behandeling zou een ruime resectie van de oesophagus noodzakelijk zijn. Hiervoor zijn altijd een laparotomie en een thoracotomie nodig. Resectie van de oesophagus zonder een thoracotomie is beschreven evenals een buismaagreconstructie zonder laparotomie. Dergelijke technieken worden echter alleen toegepast bij palliatieve ingrepen.

Na uitsluitend chirurgische therapie blijkt de vijf-jaars overleving thans ongeveer 15% te zijn. Dit is weliswaar beter dan na uitsluitend radiotherapie maar selectie van de patienten naar operabiliteit moet hierbij in aanmerking worden genomen.

Hoofdstuk 5 wordt gewijd aan de combinatie van radiotherapie en chirurgie. De theoretische achtergronden en de voordelen en nadelen ervan worden belicht. Deze geven steun aan de opvatting van de meeste auteurs dat voorbestraling te verkiezen is boven nabestraling. Preoperatieve radiotherapie

blijkt geen nadelig effect op de operatie of de wondgenezing te hebben. Hoewel op theoretische gronden met combinatietherapie een betere vijf-jaars overleving verwacht zou mogen worden, blijkt dit in de praktijk niet zo te zijn. De vijf-jaars overleving blijkt in recente publicaties gemiddeld slechts 14% te zijn, dus ongeveer dezelfde als na uitsluitend chirurgische therapie.

In hoofdstuk 6 worden enkele gegevens vermeld over de spaarzame ervaringen met chemotherapie bij de behandeling van slokdarmkanker.

In hetzelfde hoofdstuk worden de huidige mogelijkheden van het plaatsen van een buisprothese door een vernauwde slokdarm besproken. Dit blijkt thans goed uitvoerbaar te zijn zonder laparotomie en onder sedatie of lokale anaesthesie. Deze ingrepen bleken gepaard te gaan met een mortaliteit van 1.3% tot 16%. Hierbij moet bedacht worden dat het veelal om patienten ging die al niet meer voor een andere therapie in aanmerking kwamen.

In hoofdstuk 7 en tevens het eerste hoofdstuk van het eigen onderzoek wordt het onderzochte materiaal en de toegepaste methoden toegelicht.

Patienten met een tumor in de cervicale oesophagus werden buiten beschouwing gelaten terwijl die met een adenocarcinoom van het gastro-oesophageale overgangsg gebied wel in het onderzoek werden betrokken. In dit hoofdstuk wordt vermeld welke gegevens over de patienten, de tumor, de diagnostiek en de therapie werden geanalyseerd. De toegepaste techniek van de radiotherapie wordt beschreven. Preoperatieve radiotherapie werd aanvankelijk in een geconcentreerde vorm gegeven, nl. 5 x 4 Gy in vijf dagen. Later werd dit twee keer gewijzigd: eerst in 15 x 2 Gy in drie weken, naderhand in 20 x 2 Gy in vier weken.

De patienten werden verdeeld in een groep bij wie geen resectie van de slokdarm werd verricht en een groep bij wie dit wel plaatsvond.

De overlevingspercentages werden actuarieel berekend opdat ook de gegevens konden worden gebruikt van die patienten bij wie de observatieperiode minder dan vijf jaar was.

In hoofdstuk 8 worden de bevindingen van het onderzoek beschreven.

Bij meer dan de helft van de patienten werd een adenocarcinoom gevonden

dat bij de meesten in het gastro-oesophageale overgangsgebied was gelocaliseerd.

Bij 71 patienten werden tijdens de operatie metastasen op afstand aangetroffen. Bij 64 van hen bleken deze in de buikholte gelocaliseerd.

Bij 86 patienten werd tijdens de operatie van resectie afgezien, meestal wegens irresectabiliteit van de tumor of wegens metastasen op afstand. De mediane overlevingsduur van deze patienten was 4.6 maanden.

Bij 179 patienten werd wel een resectie verricht, bij 175 van hen gevolgd door een reconstructie. Reconstructie geschiedde door middel van een coloninterpositie bij 60% van de patienten, door middel van een buismaagreconstructie bij 32% en met andere technieken bij de overige 8%.

Deze ingrepen bleken gepaard te gaan met een operatieve mortaliteit van 20%. De voornaamste oorzaken van deze mortaliteit waren naadlekkages en pulmonale complicaties. Naadlekkages kwamen verhoudingsgewijs even vaak voor na een coloninterpositie als na een buismaagreconstructie. De mortaliteit ten gevolge van een naadlekkage bij een coloninterpositie was echter significant hoger dan bij een buismaagreconstructie (55% resp. 17%).

Ook van een aantal andere factoren werd een mogelijke invloed op de operatieve mortaliteit onderzocht. Significante verschillen werden alleen gevonden bij differentiatie naar geslacht of ervaring van de operateur, ten gunste van vrouwen en ten gunste van ervaren chirurgen. Preoperatieve radiotherapie bleek niet van invloed op de operatieve mortaliteit.

Hoewel passagestoornissen in de tractus digestivus na deze operaties veelvuldig voorkwamen hadden deze in het algemeen een mild verloop. Het achterwege laten van een pylorusplastiek gaf vaker en ernstiger problemen dan wanneer deze ingreep wel was verricht.

De actuariële vijf-jaars overleving van alle patienten uit het onderzoek was 8%, die van de patienten die een resectie ondergingen was 12%. Het overlevingspercentage van vrouwen was significant hoger dan dat van de mannen, ook wanneer de operatieve mortaliteit buiten beschouwing werd gelaten. Mogelijke oorzaken voor dit verschil konden niet worden aangewezen. De beste resultaten werden geboekt bij patienten met een plaveiselcelcarcinoom die een voorbestraling en een resectie ondergingen. De actuariële vijf-jaars overleving van hen was 20%. Of de preoperatieve radiotherapie

hiervoor verantwoordelijk was kon niet worden geconcludeerd door het ontbreken van vergelijkingsmateriaal. Bij patiënten met een adenocarcinoom waren de behandelingsresultaten met en zonder voorbestraling even slecht. Bij het afsluiten van het onderzoek bleken van de 144 patiënten die de resectie hadden overleefd nog 27 patiënten in leven en 117 patiënten reeds te zijn overleden.

In totaal waren 28 patiënten vrij van tumor en 106 patiënten niet. Bij tien patiënten kon informatie over eventuele tumorgroei niet worden achterhaald. Bij slechts vier patiënten werd recidief tumorgroei in de slokdarm geobserveerd.

In hoofdstuk 9 tenslotte worden de resultaten van het eigen onderzoek besproken en vergeleken met die uit de literatuur. Op grond hiervan werd een aantal conclusies getrokken.

Uit het onderzoek van de chirurgische aspecten bleek:

- dat de maag de voorkeur verdient boven het colon ter vervanging van een gerececeerde slokdarm
- dat na een oesophagectomie een pylorusplastiek dient te worden verricht
- dat de operatie het best kan worden begonnen met een laparotomie wanneer het operatieve beleid afhankelijk is van de aanwezigheid van metastasen op afstand
- dat de operatie het best kan worden verricht in een centrum waar voldoende ervaring met deze chirurgie is opgebouwd.

De resultaten van de behandeling in Rotterdam vertoonden een opvallende overeenkomst met die uit de literatuur. In het algemeen blijken de meeste patiënten binnen vijf jaar ten gevolge van het maligne proces te zijn overleden. Een meer gegeneraliseerde vorm van therapie lijkt aangewezen om een wezenlijke verbetering van de behandeling te bereiken.

Bij een geselecteerde groep patiënten die een resectie - al dan niet na voorbestraling - hebben ondergaan lijken de resultaten beter dan na uitsluitend radiotherapie. Of dit ook geldt wanneer de te bestralen patiënten op dezelfde wijze zijn geselecteerd, is nog nooit aangetoond. Derhalve wordt gesuggereerd om in Rotterdam een prospectief onderzoek te beginnen waarin de effectiviteit van preoperatieve bestraling gecombineerd met resectie wordt vergeleken met die van uitsluitend radiotherapie.

Hoofdstuk 12

SUMMARY

In this study the data were analysed of 265 patients with a carcinoma of the thoracic oesophagus or the gastro-oesophageal junction who were operated in the University Hospital Rotterdam-Dijkzigt between 1-1-1968 and 1-1-1978.

In 86 cases the tumour was considered irresectable and those patients underwent explorative surgery only. In the remaining 179 patients the tumour was resected. Clinical and oncological data and surgical techniques were related to operative morbidity and five-year survival rates.

The first part of the thesis is a review of the literature, the second part is the actual analysis of the Rotterdam experience.

Chapter 1 is a general introduction in which the goals of the study are set. In chapter 2 general aspects of oesophageal carcinoma, such as epidemiology, histology, predisposing factors, diagnosis and prognoses are discussed. Chapters 3 - 6 pertain to the various therapeutic possibilities as radiotherapy (chapter 3), surgery (chapter 4), the combination of radiotherapy and surgery (chapter 5) and chemotherapy and palliative oesophageal intubation (chapter 6).

In chapter 7 the examined material and applied methods are described and in chapter 8 the results are given. Most patients were in their sixth decade and the male-female ratio was 2.8 : 1. Over 50% of the patients had an adenocarcinoma. This high percentage was probably due to the inclusion in the study of patients with a carcinoma of the gastro-oesophageal junction. In 70% of the cases distant metastases were found, which were located in the abdominal cavity in 90% of them. Preoperative radiotherapy was given to 58% of the patients. The actual five-year survival rate of all 265 patients was 8%.

In 86 patients resection of the tumour was not carried out and their median survival was 4.6 months. Distant metastases and local tumourgrowth was the

main reason to refrain from resection.

179 Patients underwent a resection of the tumour, followed by reconstruction of the digestive tract in 175 of them. Reconstruction was done by interposition of a colonic segment in 60% of the cases, by oesophagogastrostomy in 32% and by other techniques in the remaining 8%. Operative mortality turned out to be 20% and was mainly due to anastomotic leakage or pulmonary complications. Anastomotic leakage occurred proportionally just as often after colon-interposition (21%) as after oesophagogastrostomy (21%) but the latter procedure carried a significant lower mortality rate (17%) than the former (55%). Women suffered a lower operative mortality than men; resection by experienced surgeons was also associated with a lower operative mortality. The actual five-year survival rate of these 179 patients was 12%.

The best results, i.e. 20% five-year survival, were obtained in patients with a squamous cell carcinoma in the thoracic oesophagus who received a combined therapy of preoperative radiation, followed by resection.

In chapter 9 the results are discussed and related to findings in the literature. The overall five-year survival figures appeared to be strikingly similar to those of other authors.

Because the study was a retrospective one, conclusions could be drawn to a limited extent only.

In chapter 10 the following conclusions and suggestions are given:

- to substitute a resected oesophagus, the use of the stomach should be preferred to the use of parts of the colon.
- after an oesophagectomy the function of the gastric pylorus ought to be eliminated.
- if the policy of the treatment is to refrain from oesophagectomy when distant metastases are present, the combined thoracic and abdominal procedure can best be started with a laparotomy.
- the combination of preoperative radiotherapy and surgery seemed to improve the long term results in a selected group of patients with a squamous cell carcinoma of the oesophagus in whom a radical resection was possible. However, a suggested superiority of this combined treatment over either radiotherapy or surgery alone has yet to be proved.

LITERATUURLIJST

- ADAMS, W.E., PHEMISTER, D.B. (1938): Carcinoma of the lower thoracic esophagus. J. Thorac. Surg. 7 : 621.
- ADAMS, H.D., HARE, H.F. e.a. (1953): The treatment of carcinoma of the esophagus and cardia by resection and postoperative supervoltage roentgen-rays. Ann. Surg. 138 : 631-642.
- AKAKURA, I., NAKAMURA, Y. e.a. (1965): The combined treatment for carcinoma of the esophagus with the radical resection and the preoperative irradiation. Keio J. Med. 14 : 145-157.
- AKAKURA, I., NAKAMURA, Y. e.a. (1970): Surgery of carcinoma of the esophagus with preoperative radiation. Chest 57 : 47-57.
- AKIYAMA, H., KOGURE, T. e.a. (1972): The esophageal axis and its relationship to the resectability of carcinoma of the esophagus. Ann. Surg. 176 : 30-36.
- AKIYAMA, H., MIYAZONO, H. e.a. (1978): Use of the stomach as an esophageal substitute. Ann. Surg. 188 : 606-610.
- AKIYAMA, H., MIYAZONO, H. e.a. (1979): Thoracoabdominal approach for carcinoma of the cardia of the stomach. Am. J. Surg. 137 : 345-349.
- AKIYAMA, H. (1980): Surgery for carcinoma of the esophagus. Curr. Prob. Surg. XVII, 2.
- AKIYAMA, H., TSURUMARU, M. e.a. (1981): Principles of surgical treatment for carcinoma of the esophagus. Ann. Surg. 194 : 438-446.
- ANDEL, J.G. van (1972): Voorbestraling en chirurgie bij oesophaguscarcinoom. 21ste Jaarboek van kankeronderzoek en kankerbestrijding in Nederland 1971-1972 : 135-138.
- ANDEL, J.G. van, DEES, J. e.a. (1979): Carcinoma of the esophagus. Ann. Surg. 190 : 684-689.
- ANGORN, I.B. (1981): Intubation in the treatment of carcinoma of the esophagus. World J. Surg. 5 : 535-541.
- APPELQVIST, P. (1972): Statistical study of oesophageal carcinoma in Finland. Act. Chir. Scand. 430 : 23-29.
- APPELQVIST, P. (1975): Carcinoma of the oesophagus and gastric cardia at autopsy in Finland. Ann. Clin. Res. : 334-340.
- APPELQVIST, P., MATTILA, S. e.a. (1977): Surgical treatment of carcinoma of the oesophagus and cardia. Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 11 : 278-282.

- APPELQVIST, P., SALMO, M. (1980): Lye corrosion carcinoma of the esophagus. *Cancer* 45 : 2655-2658.
- AUDIGIER, J.C., TUYNS, A.J. e.a. (1975): Epidemiology of oesophageal cancer in France. *Digestion* 13 : 209-219.
- BEATTIE, E.J., GOODNER, J.T. (1967): Treatment of carcinoma of the esophagus. *Am. Surg.* 33 : 100-104.
- BEATTY, J.D., BOER, G. de e.a. (1979): Carcinoma of the esophagus. *Cancer* 43 : 2254-2267.
- BEEK, T.L.S.A. van (1980): The role of telecobalt rotation irradiation in the treatment of the intrathoracic carcinoma of the esophagus. *Strahlentherapie* 156 : 394-401.
- BECKER, G., FASSBENDER, C.W. (1970): Das inoperabele Oesophaguskarzinom. *Strahlentherapie* 140 : 354-361.
- BELSEY, R. (1965): Reconstruction of the esophagus with left colon. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 49 : 33-55.
- BELSEY, R., HIEBERT, C.A. (1974): An exclusive right thoracic approach for cancer of the middle third of the esophagus. *Ann. Thorac. Surg.* 18 : 1-15.
- BERGLIN, E., GROTH, J. e.a. (1977): Mediastinoscopy in cancer of the esophagus or cardia. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 11 : 275-277.
- BLOEDORN, F.G. (1966): Rationale and benefit of preoperative irradiation in lungcancer. *J.A.M.A.* 196 : 128-129.
- BORST, H.G., DRAGOJEVIC, D. e.a. (1978): Anastomotic leakage, stenosis, and reflux after esophageal replacement. *World J. Surg.* 2 : 861-866.
- BRADY, L.W., MARKOE, A.M. (1979): The biological basis for combined modality treatment of cancer. *Cancer Clin. Trials* 2 : 5-18.
- BUCK, B.A., FLETCHER, W.S. (1973): Esophageal cancer: results of therapy in an indigent population. *J. Surg. Oncol.* 5 : 101-111.
- CADY, B. (1968): Preoperative radiation. *Surg. Gyn. Obst.* 126 : 851-865 en 1091-1104.
- C.B.S. (1980): Atlas v.d. kankersterfte in Nederland 1969-1978. Staatsuitg. 's-Gravenhage.
- CELESTIN, L.R. (1959): Permanent intubation in inoperable cancer of the esophagus and cardia. *Ann. Roy. Coll. Surgeons England* 25 : 165-170.
- COORDINATING GROUP FOR RESEARCH ON ETIOLOGY OF ESOPHAGEAL CANCER IN NORTH CHINA (1975): The epidemiology and etiology of esophageal cancer in North China. *Chinese M. J.* 1 : 167-183.

- COORDINATING GROUP FOR RESEARCH ON ESOPHAGEAL CANCER (1975): Diagnosis and surgical treatment of early esophageal cancer in rural hospitals. Bull. Société Internat. Chir. 5 : 365-367.
- CLARK, J., MORALDI, A. e.a. (1976): Functional evaluation of the interposed colon as an esophageal substitute. Ann. Surg. 183 : 93-100.
- CLIFFTON, E.E., BLANSFIELD, H.N. (1953): The treatment of carcinoma of the esophagus by radiation therapy and surgery. Surgery 33 : 748-753.
- CLIFFTON, E.E., GOODNER, J.T. (1968): Integrated treatment of carcinoma of the esophagus. Uit: Cancer therapy by integrated radiation and operation. Ed.: Rush and Greenland. C.C. Thomas, publ. Springfield, Ill. 1968 : 60-66.
- COLE, W.R., PETIT, R. e.a. (1968): Factors affecting incidence of anastomotic leak following esophagogastrrectomy. Ann. Thorac. Surg. 6 : 396-400.
- COLLIS, J.L. (1957): Carcinoma of the oesophagus. Lancet : 613-616.
- COLLIS, J.L. (1971): Surgical treatment of carcinoma of the oesophagus and cardia. Brit. J. Surg. 58 : 801-804.
- CONTI, S., WEST, J.P. e.a. (1977): Mortality and morbidity after esophago-gastrectomy for cancer of the esophagus and cardia. Am. Surg. : 92-95.
- CUTLER, S.J., EDERER, F. (1958): Maximum utilization of the life table method in analysing survival. J. Chron. Disease : 699-712.
- DAFFNER, R.H., HALBER, M.D. e.a. (1979): C.T. of the esophagus. Am. J. Roentgenol. 133: 1051-1055.
- DANOFF, B., COOPER, J. e.a. (1978): Primary adenocarcinoma of the upper oesophagus. Clin. Radiol. 29 : 519-522.
- DELARUE, D. (1977): Proefschrift. Rennes, (Fr.).
- DIETHELM, L. (1979): Die Strahlentherapie des Oesophaguskarzinoms. Radiologe 19 : 245-253.
- DOLL, R. (1978): Geographical variation in cancer incidence: a clue to causation. World J. Surg. 2 : 595-602.
- EARLAM, R., CUNHA-MELO, J.R. (1980): Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. Brit. J. Surg. 67 : 381-390.
- EARLAM, R., CUNHA-MELO, J.R. (1980): Oesophageal squamous cell carcinoma: II. A critical review of radiotherapy. Brit. J. Surg. 67 : 457-461.
- EARLAM, R., CUNHA-MELO, J.R. (1982): Malignant oesophageal strictures: a review of techniques for palliative intubation. Brit. J. Surg. 69 : 61-68.

- EERLAND, L.D. (1947): Enkele beschouwingen over de chirurgische behandeling van het oesophaguscarcinoom. Ned. T. Geneesk. 91 : 131-135.
- EERLAND, L.D. (1949): Hoge, intrathoracale oesophagogastrostomie, na oesophagusresectie wegens carcinoom in het middelste derde gedeelte. Ned. T. Geneesk. 93 : 147-150.
- EICHHORN, H.J., LESSEL, A. e.a. (1974): Comparison between neutron therapy and ^{60}Co gamma ray therapy of bronchial, gastric and oesophagus carcinomata. Europ. J. Cancer 10 : 361-364.
- ELKON, D., MYUNG-SOOK, L. e.a. (1978): Carcinoma of the esophagus: sites of recurrence and palliative benefits after definitive radiotherapy. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 4 : 615-620.
- ELLIS, F.H., SALZMAN, F.A. (1977): Carcinoma of the esophagus. Postgrad. Med. 61 : 167-174.
- ELLIS, F.H., MAGGS, P.R. (1981): Surgery for carcinoma of the lower esophagus and cardia. World J. Surg. 5 : 527-533.
- FITZPATRICK, P.J., RIDER, W.D. (1976): Half body radiotherapy. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 1 : 197-207.
- FLETCHER, G.H. (1976): Indications of irradiation and surgery. J. Radiol. Electrol. 57 : 379-390.
- FLETCHER, G.H. (1979): Basis principles of the combination of irradiation and surgery. Radiation Oncol. Biol. Phys. 5 : 2091-2096.
- FOSTER, J.H., LUNDY, J. (1981): Liver metastases. Curr. Prob. Surg. 18 : 161-202.
- FRASER, R.W., WARA, W.M. e.a. (1978): Combined treatment methods for carcinoma of the esophagus. Radiology 128 : 461-465.
- GARLOCK, J.H. (1944): Causes of mortality following radical resection of the esophagus for carcinoma. J. Thorac. Surg. 13 : 415-430.
- GARLOCK, J.H. (1948): Resection of thoracic esophagus for carcinoma located above arch of aorta: cervical esophagogastrostomy. Surg. 24 : 1-8.
- GARVIN, P.J., KAMINSKI, D.L. (1980): Extrathoracic esophagectomy in the treatment of esophageal cancer. Am. J. Surg. 140 : 772-778.
- GARY-BOBO, J., PUJOL, H. e.a. (1978): Le traitement radio-chirurgical du cancer de l'oesophage thoracique. J. Radiol. Electrol. 59 : 343-345.
- GAVRILIU, D. (1975): Aspects of esophageal surgery. Curr. Prob. Surg. 12 : 5-64.

- GOLDSTEIN, F. (1974): Dysphagia with iron deficiency (Plummer-Vinson syndrome, Paterson-Brown syndrome, sideropenic dysphagia). Uit: Bockus, H.L. Gastroenterology. Vol. I : 339-343. W.B. Saunders Cy. London.
- GREINER, R., SKALERIC, K. e.a. (1979): Prognostische Kriterien und Voraussetzungen einer kurativen Therapie des Oesophaguskarzinoms bei alleiniger Strahlentherapie. Radiologe 19 : 254-261.
- GREY TURNER, G., DURH, M.S. e.a. (1933): Excision of the thoracic oesophagus for carcinoma. Lancet : 1315-1316.
- GRIFFEN, W.O., DAUGHTERTY, M.E. e.a. (1976): Unified approach to carcinoma of the esophagus. Ann. Surg. 183 : 511-516.
- GROVES, L.K., RODRIGUEZ-ANTUNEZ, A. (1973): Treatment of carcinoma of the esophagus and gastric cardia with concentrated preoperative irradiation followed by early operation. Ann. Thorac. Surg. 15 : 333-339.
- GUERNSEY, J.M., SCOTTE DOGETT, R.L. e.a. (1969): Combined treatment of cancer of the esophagus. Am. J. Surg. 117 : 157-161.
- GUERNSEY, J.M., KNUDSEN, F.D. e.a. (1970): Abdominal exploration in the evaluation of patients with carcinoma of the thoracic esophagus. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 59 : 62-66.
- GUNNLAUGHSON, G.H., WYCHULIS, A.R. e.a. (1970): Analysis of the records of 1.657 patients with carcinoma of the esophagus and cardia of the stomach. Surg. Gyn. Obst. 130 : 997-1005.
- HAGGITT, R.C., TRIJZELAAR, J. e.a. (1978): Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett) esophagus. Am. J. Clin. Path. 70 : 1-5.
- HAMBRAEUS, G.M., MERCKE, C.E. e.a. (1981): Surgery alone or combined with radiation therapy in esophageal carcinoma. Cancer 48 : 63-68.
- HANKINS, J.R., COLE, F.N. e.a. (1974): Adenocarcinoma involving the esophagus. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 68 : 148-158.
- HANKINS, J.R., McLAUGHLIN, J.S. (1975): The association of carcinoma of the esophagus with achalasia. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 69 : 355-360.
- HANKINS, J.R., COLE, F.N. e.a. (1977): Carcinoma of the esophagus: experience with a philosophy for palliation. Ann. Thorac. Surg. 23 : 400-408.
- HARTOG JAGER, F.C.A. den, BARTELSMAN, J.F.W.M. e.a. (1979): Palliative treatment of obstructing esophagogastric malignancy by endoscopic positioning of a plastic prosthesis. Gastroenterology 77 : 1008-1014.

- HARTOG JAGER, F.C.A. den, BARTELSMAN, J.F.W.M. e.a. (1980): Palliatieve behandeling van de belemmerde voedselpassage door slokdarm en maag door endoscopisch plaatsen van een prothese. Ned. T. Geneesk. 124 : 2213-2218.
- HAWE, A., PAYNE, W.S. e.a. (1973): Adenocarcinoma in the columnar epithelial-lined lower (Barrett) oesophagus. Thorax 28 : 511-514.
- HEGARTY, M.M., ANGORN, I.B. (1977): Pulsion intubation for palliation of carcinoma of the oesophagus. Brit. J. Surg. 64 : 160-165.
- HEIMLICH, H.J., WINFIELD, J.M. e.a. (1955): The use of a gastric tube to replace or by-pass the esophagus. Surgery 37 : 549-559.
- HEIMLICH, H.J. (1966): Elective replacement of the oesophagus. Brit. J.Surg. 53 : 913-916.
- HIGGINS, G.A. (1976): Chemotherapy adjuvant to surgery for gastrointestinal cancer. Clin. Gastroent. 5 : 795-808.
- HOOGENDOORN, D. (1978): Het toenemende gebruik van alcohol en de stijgende frequentie van enkele (mede) door alcohol veroorzaakte ziekten. Ned. T. Geneesk. 122 : 1275-1280.
- HOP, W.C., HERMANS, J. (1981): Statistische analyse van overlevingsduren. T. Soc. Geneesk. 59 : 279-288.
- HOPKINS, R.A., POSTLETHWAIT, R.D. (1981): Caustic burns and carcinoma of the esophagus. Ann. Surg. 194 : 146-148.
- HORAI, T., KOBAYASHI, A. e.a. (1978): A cytologic study on small cell carcinoma of the esophagus. Cancer 41 : 1890.
- HOUTEN, H. van, ANDEL, J.G. van (1975): Squamous cell carcinoma of the esophagus; Radiotherapy - Surgery. Select. Proc. IX Europ. Fed. Congress.
- INBERG, M.V., LINNA, M.I. e.a. (1971): Anastomotic leakage after excision of esophageal and high gastric carcinoma. Am. J. Surg. 122 : 540-544.
- INBERG, M.V., SCHEININ, T.M. e.a. (1974): Management of oesophageal carcinoma. Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 8 : 220-227.
- JACKSON, J.W., COOPER, D.K.L. e.a. (1979): The surgical management of malignant tumours of the oesophagus and cardia: a review of the results in 292 patients treated over a 15-year period (1961-75). Brit. J. Surg. 66 : 98-104.
- JOOSTEN, H.J.M., PLANTINGA, E.R.M. (1980): De maag als vervanging van de slokdarm. Ned. T. Geneesk. 124 : 1992-1996.
- JUST-VIERA, J.O. SILVA J. (1975): Esophageal carcinoma. Ann. Thorac. Surg. 19 : 688-697.

- KASAI, M., MORI, S. e.a. (1978): Follow-up results after resection of thoracic esophageal carcinoma. *World J. Surg.* 2 : 543-551.
- KELSEN, D.P., AHUJA, R. e.a. (1981): Combined modality therapy of esophageal carcinoma. *Cancer* 48 : 31-37.
- KELSEN, D.P., BAINS, M. e.a. (1981): Cisplatin, Vindisine and Bleomycin (DVB) combination chemotherapy for esophageal carcinoma. *Cancer Treat Rep.* 65 : 781-785.
- KEMINGER, K., ROKA, R. (1976): Berichte über 125 Oesophaguscarcinomen. *Langenbecks Archiv. für Chirurgie* 341 : 175-185.
- KINOSHITA, Y., ENDO, M. e.a. (1978): Evaluation of ten-year survival after operation for upper- and mid-thoracic esophageal cancer. *Internat. Adv. Surg. Oncol.* 1 : 173-200.
- KIRSCHNER, M. (1920): Ein neues Verfahren der Oesophagoplastik. *Arch. Klin. Chir.* 114 : 604-663.
- KIVIRANTA, U.K. (1952): Corrosion carcinoma of the esophagus. *Acta Otolaryngol.* 42 : 89-95.
- LAM, K.H., LIM, S.T.K. e.a. (1979): Chylothorax following resection of the oesophagus. *Brit.J. Surg.* 66 : 105-109.
- LAM, K.H., LIM, S.T.K. e.a. (1979): Gastric histology and function in patients with intrathoracic stomach replacement after esophagectomy. *Surgery* 85 : 283-290.
- LAMBERT, R., AUDIGIER, J.C. (1974): Le cancer de l'oesophage en France. *Nouvelle Presse Méd.* 26 : 1647-1648.
- LANE, F.W. (1976): The case for irradiation. *Hosp. Pract.*: 68-73.
- LAUNOIS, B., DELARUE, D. e.a. (1981): Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg. Gyn. Obst.* 153 : 690-692.
- LEERSUM, H.G.E. van (1967): Slokdarmkanker. Proefschrift, Rotterdam.
- LEWIS, I. (1946): The surgical treatment of carcinoma of the oesophagus. *Brit. J. Surg.* 34 : 18-31.
- LIEVEN, H. von, TROTT, K.R. e.a. (1978): Experimentelle Ergebnisse der präoperativen Bestrahlung des renalen Adenokarzinoms. *Strahlenther.* 154 : 299-304.
- LORTAT-JACOB, J.L. (1957): Résultats du traitement chirurgical du cancer de l'oesophage. *Mém. Acad. Chir. (Paris)* 83 : 348-355.
- LORTAT-JACOB, J.L., MAILLARD, J.N. e.a. (1968): Primary oesophageal adenocarcinoma: report of 16 cases. *Surgery* 64 : 535-543.

- MAILLARD, J.N., LAUNOIS, B. e.a. (1969): Cause of leakage at the site of anastomosis after esophagogastric resection for carcinoma. Surg. Gyn. Obst. 127 : 1014-1018.
- MAILLET, P. (1971): Analysis of a series of 57 oesophagoplastics using the colon. Chir. Gastroent. 5 : 142-143.
- MARKS, R.D., SCRUGGS, H.J. e.a. (1976): Preoperative radiation therapy for carcinoma of the esophagus. Cancer 38 : 84-89.
- MARSHALL, S.F. (1938): Carcinoma of the esophagus: successful resection of lower end of esophagus with reestablishment of esophageal gastric continuity. Surg. Clin. North America 18 : 643-648.
- MAHBOUBI, E., KMET, J. e.a. (1973): Oesophageal cancer studies in the caspian littoral of Iran: the caspian cancer registry. Brit. J. Cancer 28 : 197-214.
- MARCIAL, V.A., TOME, J.M. e.a. (1966): The role of radiation therapy in esophageal cancer. Radiol. 87 : 231-239.
- MacDONALD, W.C. (1972): Clinical and pathologic features of adenocarcinoma of the gastric cardia. Cancer 29 : 724-732.
- McKEOWN, K.C. (1973): Carcinoma of the oesophagus. Rec. Adv. Surg. : 133-165.
- McKEOWN, K.C. (1976): Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. Brit. J. Surg. 63 : 259-262.
- McKEOWN, K.C. (1981): Resection of the midesophageal carcinoma with esophagogastric anastomosis. World J. Surg. 5 : 517-525.
- MICHEL, J.O., OLSEN, A.M. e.a. (1967): The association of diaphragmatic hiatal hernia and gastroesophageal carcinoma. Surg. Gyn. Obst. 124 : 583-589.
- MILLER, C. (1962): Carcinoma of thoracic oesophagus and cardia. Brit. J. Surg. 49 : 509-522.
- MOLINA, J.E., LAWTON, B.R. e.a. (1982): Oesophagogastric resection for adenocarcinoma of the cardia. Ann. Surg. 195 : 146-151.
- MORI, S., KASAI, M. e.a. (1979): Preoperative assessment of resectability for carcinoma of the thoracic esophagus. Ann. Surg. 190 : 100-105.
- MOUSSEAU, M.M. (1956): Place de l'intubation à demeure dans le traitement palliatif du cancer de l'oesophage. Arch. Mal. App. Dig. 45 : 208-214.
- MUSTARD, R.A., IBBERTSON, O. (1956): Carcinoma of the esophagus. Ann. Surg. 144 : 927-941.

- NAEF, A.P., SAVARY, M. e.a. (1975): Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 70 : 826-835.
- NAKAYAMA, K., YANAGISAWA, F. e.a. (1963): Concentrated preoperative irradiation therapy. *Arch. Surg.* 87 : 1003-1017.
- NAKAYAMA, K., ORIHATA, H. e.a. (1967): Surgical treatment combined with preoperative concentrated irradiation for esophageal cancer. *Cancer* 20 : 778-788.
- NAKAYAMA, K., KINOSHITA, Y. (1974): Surgical treatment combined with preoperative concentrated irradiation. *J.A.M.A.* 227 : 178-181.
- NAKAYAMA, K. (1979): My experience in the management of esophageal cancer. *Internat. Surg.* 64 : 7-11.
- NELSON, R.S. (1974): Tumours of the esophagus. *Uit: Bockus, H.L. : Gastroenterology. Vol. I : 295-305. W.B. Saunders Cy. London.*
- NICKS, R. (1967): Colonic replacement of the oesophagus. *Brit. J. Surg.* 54 : 124-128.
- NICKSON, J.J., GLICKSMAN, A.S. (1966): Preoperative radiotherapy in cancer. *J.A.M.A.* 195 : 922-926.
- OCHSNER, A., DEBAKEY, M. e.a. (1941): Surgical aspects of carcinoma of the esophagus. *J. Thorac. Surg.* 10 : 401-445.
- OKADA, M., TAGAMI, Y. e.a. (1977): Reconstruction of the esophagus by posterior invagination esophagogastronomy. *World J. Surg.* 1 : 361-369.
- OLDHOFF, J., VELDHUIS, E.F.M. (1976): Some thoughts about the treatment of patients suffering from cancer of the esophagus or cardia. *Arch. Chirurg. Neerl. XXVIII* : 79-84.
- ONG, G.B., KWONG, K.H. (1969): The Lewis-Tanner operation for cancer of the oesophagus. *J. Roy. Coll. Surg. Edinburgh* 14 : 3-19.
- ONG, G.B. (1971): Resection and reconstruction of the midthoracic esophagus. *Curr. Prob. Surg.* September.
- ONG, G.B. (1975): Unresectable carcinoma of the oesophagus. *Ann. Roy. Coll. Surg. Eng.* 56 : 3-14.
- ONG, G.B., LAM, K.H. e.a. (1978): Resection for carcinoma of the superior mediastinal segment of the esophagus. *World J. Surg.* 2 : 497-504.
- ONG, G.B. (1981): Progress in the treatment of carcinoma of the esophagus. *World J. Surg.* 5 : 487-488.

- OREL, J.J., ERZEN, J.J. e.a. (1981): Results of resection of carcinoma of the esophagus and cardia in 196 patients. *World J. Surg.* 5 : 259-267.
- PAPANICOLAOU, G.N. (1954): Atlas of exfoliative cytology. Harvard Univ. Press Cambridge, Mass.
- PARKER, E.F., GREGORIE, H.B. (1965): Combined radiation and surgical treatment of carcinoma of the esophagus. *Ann. Surg.* 161 : 710-722.
- PARKER, E.F., GREGORIE, H.B. e.a. (1970): Carcinoma of the esophagus. *Ann. Surg.* 171 : 746-751.
- PARKER, E.F., GREGORIE, H.B. (1976): Carcinoma of the esophagus. *J.A.M.A.* 235 : 1018-1020.
- PEARSON, J.G. (1966): The radiotherapy of carcinoma of the oesophagus and post cricoid region in south east Scotland. *Clin.Radiol.* 17 : 242-257.
- PEARSON, J.G. (1969): The value of radiotherapy in the management of esophageal cancer. *Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy & Nuclear Med.* 105 : 500-513.
- PEARSON, J.G. (1970): Radiotherapy of oesophageal cancer. *Yearbook Surg.* 3 : 33-45.
- PEARSON, J.G. (1971): The value of radiotherapy in the management of squamous oesophageal cancer. *Brit. J. Surg.* 58 : 794-798.
- PEARSON, J.G. (1977): The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer. *Cancer* 39 : 882-890.
- PEARSON, J.G. (1981): Radiotherapy for esophageal carcinoma. *World J. Surg.* 5 : 489-497.
- PETO, R., PIKE, M.C. (1976): Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Brit. J. Cancer* 34 : 585-612.
- PETO, R., PIKE, M.C. (1977): Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Brit. J. Cancer* 35 : 1-29.
- PICCONE, V.A., LEVEEN, H.H. e.a. (1979): Reappraisal of esophagogastrectomy for esophageal malignancy. *Am. J. Surg.* 137 : 32-38.
- PIERQUIN, B., WAMBERSIE, A. e.a. (1966): Cancer of the thoracic oesophagus: two series of patients treated by 22 MeV betatron. *Brit. J. Radiol.* 39 : 189-192.
- POLEYNARD, G.D., MARTY, A.T. e.a. (1977): Adenocarcinoma in the columnar-lined (Barrett) esophagus. *Arch. Surg.* 112 : 997-1000.

- POWERS, W.E. (1965): Theoretic basis and experimental evidence supporting preoperative radiationtherapy. Fifth Nat. Cancer Cong. Proc. : 461-467.
- RADIGAN, L.R., GLOVER, J.L. e.a. (1977): Barrett esophagus. Arch. Surg. 112 : 486-491.
- RAPHAEL, H.A., ELLIS, F.H. e.a. (1966): Primary adenocarcinoma of the esophagus. Ann. Surg. 164 : 785-796.
- RAVITCH, M.M., BAHNSON, H.T. e.a. (1952): Carcinoma of the esophagus. J.Thorac. Surg. 24 : 256-270.
- REED, G.F. (1967): Preoperative irradiation laryngeal carcinoma. Arch. Otolaryngol. 86 : 318-325.
- RIDER, W.D., DIAZ MENDOZA, R. (1969): Some opinions on treatment of cancer of the esophagus. Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy & Nuclear Med. 105 : 514-517.
- RIDER, W.D. (1974): Innovations in radiation therapy. J.A.M.A. 227 : 183-184.
- ROHER, H.D., BUHR, H. (1978): Operative Behandlung des Oesophaguskarzinoms. Deutsch. Med. Wochenschrift 103 : 732-735.
- ROUX, C. (1907): L'oesophago-jejuno-gastrostomose, nouvelle operation pour rétrécissement infranchissable de l'oesophage. Semaine Méd. Paris 27 : 37-40.
- ROUX, B.T. 1e (1961): An analysis of 700 cases of carcinoma of the hypopharynx, the oesophagus, and the proximal stomach. Thorax 16 : 226-255.
- ROUX, B.T. 1e (1962): The influence of resection on the natural history of carcinoma of the hypopharynx, esophagus, and proximal stomach. Surg. Gyn. Obst. 115 : 162-170.
- RUBIN, P. (1974): Pretreatment laparotomy. J.A.M.A. 227 : 184-185.
- RUHL, U., SCHWENGLER, B. e.a. (1979): Ist die Prognose des bestrahlten Oesophaguscarzinoms gebessert worden? Radiologe 19 : 262-266.
- SAUNDERS, R., ALEXANDER, J. (1978): An 'in vitro' study of Bleomycin, an antineoplastic agent, on a carcinoma of the oesophagus cell line. Uit: Silber, W. : Carcinoma of the oesophagus. Publ.: Balkema, Rotterdam.
- SCANLON, E.F., MORTON, D.R. e.a. (1955): The case against segmental resection for esophageal carcinoma. Surg. Gyn. Obst. 101 : 290-296.
- SCHNEPPER, E., SCHULZE, E. (1967): Klinik und Strahlentherapie des Oesophaguskarzinoms. Strahlenther. 132 : 321-333.
- SIEWERT, R., PEIPER, H.J. (1976): Taktik und Technik in der operativen Behandlung des Kardiakarzinoms. Chir. Praxis 21 : 597-608.

- SIEWERT, R., LEPSIEN, G. e.a. (1977): Das Karzinom von Oesophagus und Kardia. Der Internist 18 : 451-462.
- STEIGER, Z., WILSON, R.F. (1981): Comparison of the results of esophagectomy with and without a thoracotomy. Surg. Gyn. Obst. 153 : 653-656.
- STEVENS, K.R., MOSS, W.T. (1975): Control of localized cancer. J.A.M.A. 232: 1158-1160.
- STONE, R., RANGEL, D.M. (1977): Carcinoma of the gastroesophageal junction. Am. J. Surg. 134 : 70-76.
- STRONG, E.W., HENSCHKE, U. e.a. (1966): Preoperative X-ray therapy as an adjunct to radical neck dissection. Cancer 19 : 1509-1516.
- SWEET, H.R. (1948): The treatment of carcinoma of the esophagus and cardiac end of the stomach by surgical extirpation. Surgery 23 : 952-975.
- SWEET, H.R. (1952): The results of radical surgical extirpation in the treatment of carcinoma of the esophagus and cardia. Surg. Gyn. Obst. 92 : 46-52.
- SWEET, H.R. (1954): Late results of surgical treatment of carcinoma of the esophagus. J.A.M.A. 155 : 422-425.
- TANNER, N.C. (1947): The present position of carcinoma of the oesophagus. Postgrad. Med. J. 23 : 109-139.
- TEITLER, R.F., PAINTER, R.W. e.a. (1975): Cancer of the cardia. Am. J. Surg. 129 : 89-93.
- TOREK, F. (1913): The first successful case of resection of the thoracic portion of the oesophagus for carcinoma. Surg. Gyn. Obst. 16 : 614-617.
- TROTT, K.R., HUG, O. (1979): Strahlenbiologische Gesichtspunkte zur präoperativen Tumorbestrahlung. Radiologe 19 : 267-269.
- TURNBULL, A.D., ROSEN, P. e.a. (1973): Primary malignant tumors of the esophagus other than typical epidermoid cancer. Ann. Thorac. Surg. 15 : 463-473.
- TIJTGAT, G.N., HARTOG JAGER, F.C. den e.a. (1976): Positioning of a plastic prothesis under fiberendoscopic control in the palliative treatment of cardio-esophageal cancer. Endoscopy 8 : 180.
- U.I.C.C. (1974): TNM: classification of malignant tumours. Uitg.: Union Internationale Contre le Cancer, Genève.
- VOGL, S.E., GREENWALD, E. e.a. (1981): Effective chemotherapy for esophageal cancer with Metotraxate, Bleomycin, and Cis-diamminedichloroplatinum II. Cancer 48 : 2555-2559.

- VUUREN, Z.C. van (1974): De coloninterpositie als mogelijkheid tot reconstructie van de oesophagus. Proefschrift, Rotterdam.
- WARA, W.M., MAUCH, P.M. (1976): Palliation for carcinoma of the esophagus. Radiology 121 : 717-720.
- WEBB, J.N., BUSUTTIL, A. (1978): Adenocarcinoma of the oesophagus and of the oesophagogastric junction. Brit. J. Surg. 65 : 475-479.
- WELVAART, K. (1977): Een patiënte met een oesophaguscarcinoom. Nieuwe criteria voor chirurgische therapie? Ned. T. Geneesk. 121 : 84-87.
- WIELAND, C., HYMMEN, U. (1977): Strahlentherapie und Behandlungsergebnisse des Oesophaguskarzinoms. Strahlenther. 153 : 719-725.
- WILSON, S.E., PLESTED, W.G. e.a. (1970): Esophagogastrectomy versus radiation therapy for midesophageal carcinoma. Ann. Thorac. Surg. 10 : 195-202.
- WONG, J., LAM, K.H. e.a. (1981): Results of the Kirschner operation. World J. Surg. 5 : 547-552.
- WORTH-BOYCE, H. (1973): Nonsurgical measures to relieve distresses of late esophageal carcinoma. Geriatrics 28 : 97-102.
- WU, Y.K., HUANG, K.C. (1979): Chinese experience in the surgical treatment of carcinoma of the esophagus. Ann. Surg. 190 : 361-365.
- WYCHULIS, A.R., WOOLAM, G.L. e.a. (1971): Achalasia and carcinoma of the esophagus. J.A.M.A. 215 : 1638-1640.
- YAMAGISHI, M., IKEDA, N. e.a. (1970): An isoperistaltic gastric tube. Arch. Surg. 100 : 689-692.
- YANG, C.S. (1980): Research on esophageal cancer in China. Cancer Research 40 : 2633-2644.
- YOUNGHUSBAND, J.D., ALUWIHARE, A.P.R. (1970): Carcinoma of the oesophagus. Brit. J. Surg. 57 : 422-430.
- ZAAIJER, J.H. (1918): Totale slokdarmplastiek. Ned. T. Geneesk. 11 : 1283.

Verantwoording

Vanaf 1968 zijn vele medewerkers van de afdeling heelkunde van het A.Z.R.-Dijkzigt betrokken geweest bij de behandeling van patienten met slokdarmkanker. Of de uitgebreide diagnostische procedures, de langdurige operaties en de intensieve nabehandeling tot een verbeterd resultaat leidden werd betwijfeld en de vraag werd indertijd meer dan eens gesteld of het gevoerde beleid wel het juiste was. Dit onderzoek werd opgezet om te trachten deze vraag te beantwoorden.

Hoewel een proefschrift onder andere de neerslag beoogt te zijn van een zelfstandig verricht wetenschappelijk onderzoek leert de praktijk dat gelukkig niet de letterlijke betekenis van zelfstandig wordt bedoeld. Ook ik heb namelijk de hulp van een aantal anderen niet kunnen missen en hen wil ik graag bedanken.

Loeke Stoffelsma vervulde een hoog gewaardeerde functie door niets van of over het proefschrift als vanzelfsprekend aan te nemen. Omdat zij daarbij het manuscript meer dan eens heeft mogen doorwerken zijn hieruit vele boeiende discussies voortgekomen welke op mij en het proefschrift een louterende werking hebben gehad.

Wanneer in het eerste hoofdstuk wordt gesproken over chirurgen met ervaring en interesse in slokdarmchirurgie wordt hiermee eigenlijk prof. dr H. van Houten bedoeld. Zijn komst naar Rotterdam is de basis geweest voor de grote ervaring in de behandeling van alle aspecten van oesophaguspathologie welke thans in het A.Z.R.-Dijkzigt is opgedaan. Ik ben hem erkentelijk voor de stimulerende invloed welke zijn voortdurende belangstelling voor het onderwerp en het onderzoek op mij had. Zijn ervaring en mijn onderzoek hebben mij nog eens duidelijk gemaakt dat veel in de geneeskunst inderdaad betrekkelijk relatief is, hoewel niet alles.

Prof. dr D.L. Westbroek plaatste gelukkig vele kritische kanttekeningen hetgeen ongetwijfeld goed heeft gedaan aan de duidelijkheid van het proefschrift.

Prof. dr P.C. de Jong dichtte in een verrassend korte tijd een aantal valkuilen.

De hulp van twee heren is voor mij verreweg het belangrijkste geweest:

dr H. Obertop wist mij binnen enkele etmalen uit de doldrums te loodsen nadat ik daarin al té lang had rondgedobberd en door het krachtig snoeiwerk van dr O.T. Terpstra werd mij duidelijk dat het bos warempel nog bomen bevatte.

Dr J.G. van Andel ben ik erkentelijk voor de kritische beoordeling van de radiotherapeutische aspecten van het onderzoek en voor de gelegenheid die hij mij bood om de gegevens van het R.R.T.I. te gebruiken.

Eugène Clermonts heeft aan de computer vele gegevens weten te onttrekken. Het ligt niet aan hem dat een groot aantal ervan niet in het proefschrift is terug te vinden. Paul van der Wal dank ik voor de nauwgezette wijze waarop hij een deel van het geestdodend statusonderzoek voor zijn rekening heeft genomen. Drs P.E. Zondervan herbeoordeelde vele microscopische preparaten en prof. P.J. van Kuijk was behulpzaam bij de interpretatie van de röntgenfoto's. Drs H.J.A. Schouten gaf enkele nuttige adviezen voor de statistische bewerking van de gegevens. Marianne Rolloos droeg er zorg voor dat de allereerste pennevruchten leesbaar werden en dr P.W. de Haas droeg bij aan de begrijpelijkheid ervan. Ik heb het geluk gehad dat Bea Kraan-Both bereid was de laatste versies van het manuscript te typen. Haar nauwgezetheid en betrokkenheid hebben mij voor vele frustraties behoed.

De figuren en tabellen werden gemaakt door medewerkers van de Audio-visuele Dienst van de Medische Faculteit te Rotterdam en de heren Nederlof en de Jong maakten van het manuscript een boek.

Veel dank tenslotte aan Loeke Dijkhuis omdat zij altijd alles wat zij voor het proefschrift kon doen wél als vanzelfsprekend heeft aangenomen.

Curriculum vitae

De schrijver van dit proefschrift werd op 1 juni 1941 geboren te Nieuw-Buinen. Hij behaalde in 1958 zijn eindexamen H.B.S.-B aan het Rijnlands Lyceum te Wassenaar. In hetzelfde jaar werd begonnen met de medische studie aan de Rijksuniversiteit te Groningen waar in 1967 het artsexamen werd behaald.

Daarna werkte hij gedurende 9 maanden als algemeen assistent in het ziekenhuis De Goddelijke Voorzienigheid te Sittard, resp. op de afdeling gynaecologie/obstetrie onder leiding van dr A.M.C.M. Schellen en op de afdeling chirurgie onder leiding van dr R.J.A.M. van Dongen.

In het najaar van 1968 was hij gedurende enige maanden lid van het medisch team van het Nederlandse Rode Kruis in Nigeria.

Van november 1968 tot februari 1970 werkte hij bij Petroleum Development Oman in het Sultanaat van Muscat en Oman.

Vanaf februari 1970 was hij gedurende 10 maanden werkzaam op de afdeling pathologische anatomie van de Rijksuniversiteit te Groningen (hoofd prof. dr A. Arends †).

Tussen 1 januari 1971 en 1 juli 1977 werd hij opgeleid tot algemeen chirurg in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt (opleider prof. dr H. Muller †). Tijdens deze periode werkte hij gedurende 1 jaar (1973) in het Massachusetts General Hospital te Boston, U.S.A. als research fellow onder leiding van dr A. Malt.

Na zijn opleiding bracht hij nog $2\frac{1}{2}$ jaar door op de afdeling algemene heelkunde van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt.

Thans is hij, in samenwerking met dr J.A. Kopp, R.R. van Dam en dr H. Bruins Slot, als chirurg verbonden aan de Stichting Oosterscheldeziekenhuizen te Goes.